

**VITAMIN B₆ METABOLISMUS MIT BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER AUFNAHME, VERTEILUNG UND
DER AUSSCHIEDUNG BEI MENSCH UND TIER**

von
Hans Schmidt
aus
Hilpoltstein/Mfr.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**VITAMIN B₆ METABOLISMUS MIT BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER AUFNAHME, VERTEILUNG UND
DER AUSSCHIEDUNG BEI MENSCH UND TIER**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans Schmidt

aus

Hilpoltstein/Mfr.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 10. 1972

Inhaltsverzeichnis

I.	<u>EINLEITUNG</u>	7
1.	<u>Anlaß der Arbeit</u>	7
2.	<u>Klarstellung in der Nomenklatur</u>	8
II.	<u>WIRKUNG UND FUNKTION VON VITAMIN B₆</u>	10
1.	<u>Proteinstoffwechsel</u>	10
a)	<u>Transaminierung</u>	11
b)	<u>Decarboxylierung</u>	12
c)	<u>Tryptophanstoffwechsel</u>	13
d)	<u>Umwandlung von Cystein in Serin</u>	14
e)	<u>Umwandlung von Serin in Glycin</u>	15
f)	<u>Bildung der γ- Aminolävulinsäure</u>	15
g)	<u>Bestandteil der Racemasen</u>	16
h)	<u>Allgemeine Wirkung</u>	16
2.	<u>Fettsäurestoffwechsel</u>	16
3.	<u>Kohlenhydratstoffwechsel</u>	18
4.	<u>Mineralstoffwechsel</u>	18
III.	<u>VITAMIN B₆-BEDARF BEIM MENSCHEN</u>	19
1.	<u>Vitamin B₆ als essentieller Wirkstoff</u>	19
2.	<u>Abhängigkeit der Minimaldosis beim Menschen</u>	20
a)	<u>Proteingehalt der Nahrung</u>	20
b)	<u>Alter des Menschen</u>	21
c)	<u>Physiologische und pathologische Veränderungen und medikamentöse Behandlung</u>	22

	Seite
IV. <u>AUFNAHME VON VITAMIN B₆</u>	23
1. <u>Orale Aufnahme</u>	23
2. <u>Parenterale Aufnahme</u>	27
3. <u>Absorption durch die Haut</u>	28
V. <u>UMWANDLUNG VON VITAMIN B₆</u>	29
1. <u>Phosphorylierung</u>	29
2. <u>Umwandlung der Formen ineinander</u>	31
VI. <u>TRANSPORT UND VERTEILUNG</u>	36
1. <u>Transport im Körper</u>	36
2. <u>Verteilung in den Organen</u>	38
VII. <u>AUSSCHIEDUNG VON VITAMIN B₆</u>	44
1. <u>Ausscheidungsform</u>	44
a) <u>Unbekannte Verbindung</u>	44
b) <u>Pyridoxsäure</u>	46
c) <u>Vitamin B₆</u>	48
2. <u>Ausscheidung in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge von Vitamin B₆</u>	48
a) <u>Normale Vitamin B₆-Aufnahme</u>	48
a) <u>Ausscheidungsform Vitamin B₆</u>	48
β) <u>Ausscheidungsform Pyridoxsäure</u>	50
b) <u>Zu geringe Aufnahme von Vitamin B₆</u>	52
c) <u>Zu große Menge von Vitamin B₆</u>	53

3. <u>Ausscheidung in Abhängigkeit von der auf-</u>	60
<u>genommenen Form von Vitamin B₆</u>	
a) <u>Pyridoxal</u>	60
b) <u>Pyridoxol</u>	61
c) <u>Pyridoxamin</u>	62
VIII. <u>VITAMIN B₆-GEHALT IN DEN VERSCHIEDENEN ORGANEN</u>	64
1. <u>Gesamtvitamin B₆-Gehalt</u>	64
a) <u>beim Menschen</u>	64
b) <u>bei Ratten</u>	64
2. <u>Erklärung der unterschiedlichen Werte</u>	71
a) <u>Verschiedene Bestimmungsmethoden</u>	71
b) <u>Variationsfähigkeit des Vitamin B₆-Ge-</u>	71
<u>halts im Körper</u>	
α) <u>Proteingehalt der Nahrung</u>	72
β) <u>Art der Aufnahme beim Vitamin B₆-Ge-</u>	73
<u>halt im Blut</u>	
γ) <u>große Mengen aufgenommenen Vitamin B₆</u>	73
δ) <u>Chlorpromazin</u>	74
ε) <u>geringe Mengen Vitamin B₆ in der Nahrung</u>	75
ζ) <u>pathologische Prozesse</u>	76
IX. <u>B₆-VITAMINOSEN</u>	77
1. <u>Hypervitaminose</u>	77
a) <u>Letaldosis bei Tieren</u>	77
b) <u>Erscheinungsbild</u>	78

	Seite
2. <u>Hypovitaminosen</u>	80
a) <u>Ursache</u>	80
α) zu geringe Aufnahme	80
β) Schwangerschaft	81
γ) Einnahme von östrogen- und progesteron- haltigen Medikamenten	81
δ) Enzymstörungen	82
b) <u>Erscheinungen des Vitamin B₆-Mangels durch</u>	82
a) Fehlen von Vitamin B ₆	82
β) durch Auswirkungen von Antivitaminen	84
X. <u>VERWENDUNG VON VITAMIN B₆ IN DER MEDIZIN</u>	87
1. <u>Indikation</u>	87
a) <u>bei Vitamin B₆-Mangel</u>	87
b) <u>bei zentralbedingten Erregungszuständen</u>	87
c) <u>bei neurologischen Krankheitsbildern</u>	87
d) <u>bei dermatologischen Krankheitsbildern</u>	88
e) <u>bei Krankheitsbildern aus der inneren Medizin</u>	89
2. <u>Dosierung</u>	90
a) <u>oral</u>	90
b) <u>parenteral</u>	90
c) <u>intravenös</u>	90
XI. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	91
XII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	94

I. EINLEITUNG

1. Anlaß der Arbeit

Im allgemeinen spielen Vitamine in der forensischen Toxikologie nur eine geringe Rolle, obwohl immer wieder toxische Wirkungen bei Überdosierungen beschrieben worden sind. Da die Vitamine häufig in Mischpräparaten enthalten sind, können sie gelegentlich als Leitsubstanz dienen. Hierbei müssen die Verteilung im Körper, der Stoffwechsel und insbesondere die Zuverlässigkeit von Analyseverfahren möglichst genau bekannt sein und berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll das Vitamin B₆ in dieser Hinsicht genauer untersucht werden.

In den Handbüchern über Vitamin B₆ sind vor allem Themen behandelt wie therapeutische Wirkung, Nachweis von Vitamin B₆-Mangel, Darstellung der Mangelsymptome, Vitamin B₆ als Bestandteil von Enzymen, Metabolismus bei Mikroorganismen und Vorkommen in den Lebensmitteln. Erst in den letzten Jahren sind aufschlußreiche Ergebnisse über Aufnahme und Verteilung von Vitamin B₆ bekannt geworden. Es ist daher angebracht, den Weg von Vitamin B₆ von der Aufnahme bis zur Ausscheidung aus dem Körper an Hand der umfangreichen Ergebnisse aus der Literatur zusammenzustellen und zwar vor allem unter den Gesichtspunkten der Aufnahme, der Verteilung und der Ausscheidung von Vitamin B₆.

2. Klarstellung der Nomenklatur

Damit es zu keinen Mißverständnissen in der Nomenklatur von Vitamin B₆ kommt, sei zu Beginn auf die vorläufigen Regeln der Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) von 1970 hingewiesen (ANONYMUS 1970 a,b). Als Vitamin B₆ gelten 2-Methylpyridinderivate, die qualitativ die biologische Aktivität des Pyridoxins aufweisen. Pyridoxin, auch Pyridoxol genannt, ist ein 3-Hydroxy 4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin (Abb. 1).

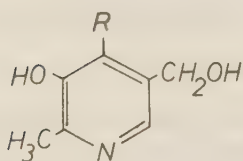


Abb.1: Vitamin B₆

R = CH₂OH = Pyridoxol

R = CHO = Pyridoxal

R = CH₂NH₂ = Pyridoxamin

Die Phosphatester von Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin werden bezeichnet als

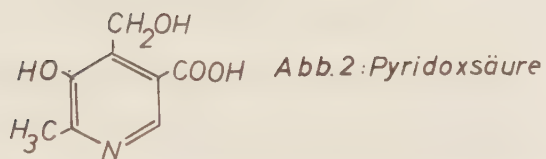
Pyridoxol-5-phosphat oder Pyridoxol-5-P

Pyridoxal-5-phosphat oder Pyridoxal-5-P

Pyridoxamin-5-phosphat oder Pyridoxamin-5-P

Das Abbauprodukt von Vitamin B₆ ist die Pyridoxsäure (3-Hydro-

xy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin-4-carbonsäure Abb. 2).

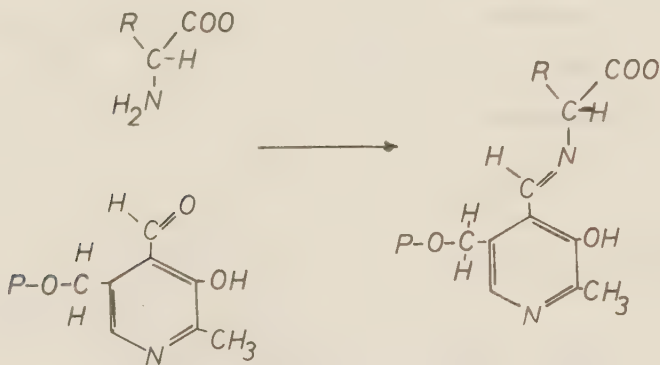


II. WIRKUNG UND FUNKTION VON VITAMIN B₆

1. Proteinstoffwechsel

Im Rahmen dieser Arbeit soll zuerst ein allgemeiner Überblick zeigen, in welchen lebenswichtigen Prozessen Vitamin B₆ eingreift. Die dabei wichtigste Form stellt das Pyridoxal-5-P dar. Es ist als Coenzym in einer Vielzahl von Enzymen des Eiweißstoffwechsels zu finden. Das Pyridoxal-5-P ist dabei fest an das Apoenzym gebunden. Die katalysierende Wirkung ist mit Hilfe einer Schiff'schen Base zu erklären.

Abb. 3:



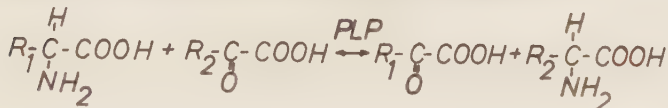
Vitamin B₆ bildet mit einer Aminosäure eine Schiff'sche Base.

Eine Aminosäure bildet mit Pyridoxal-5-P die Schiff'sche Base. Entsprechend der Spezifität des Apoenzyms werden damit folgende Reaktionen katalysiert:

a) Transaminierung

Die Aldehydgruppe des Pyridoxal-5-P dient als Akzeptor für die Aminogruppe der Aminosäure. Dabei entsteht Pyridoxamin-5-P, das die Aminogruppe auf eine Ketosäure wieder übertragen kann. Diese Reaktion (Abb.4) ist reversibel.

Abb.4: Transaminierung einer Aminosäure



Auch wenn die Stickstoffverbindung noch nicht in eine ausscheidungsfähige Form gebracht wird, so entstehen Aminosäuren, die mit dem Harnstoffzyklus verknüpft sind, oder Ammoniak abspalten können. Auf diese Weise ist Pyridoxal-5-P wichtig für den Abbau der Aminosäuren, insbesondere für die weitere Reaktion der Aminogruppe, andererseits entstehen dabei Ketosäuren, die für die Proteinsynthese von Bedeutung sind.

b) Decarboxylierung

Für den Abbau der Aminosäuren stellt die Decarboxylierung nicht den Hauptabbauweg dar, aber viele wichtige Verbindungen entstehen durch diese Reaktion der Aminosäuren (RAPPORT, 1969):

Aus aromatischen Aminosäuren entstehen meist Gewebshormone:

z.B. Histamin
Tyramin
Tryptamin
Serotonin

Aus aliphatischen Aminosäuren entstehen Bausteine der Coenzyme:

z.B. Cysteamin
 β -Alanin
Propanolamin

Aus basischen Aminosäuren entstehen Bestandteile der Ribosomen:

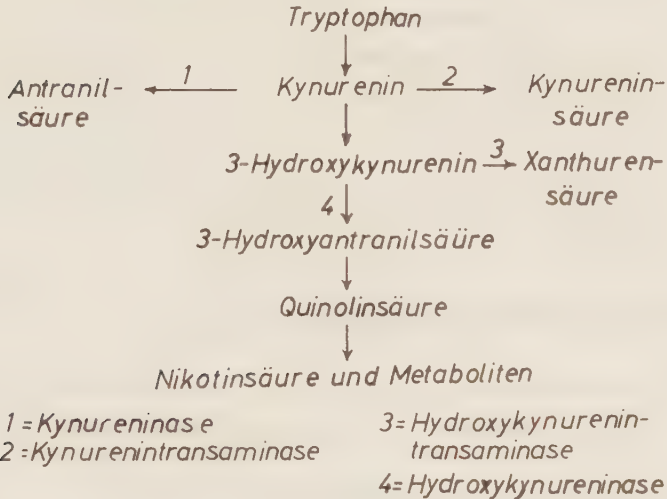
z.B. Cadaverin
Putrescin
Agmatin

Ein wichtiges Decarboxylierungsprodukt ist die γ -Aminobuttersäure, die als Ganglienblocker im Gehirn fungiert (KARLSON, 1967).

c) Tryptophanstoffwechsel

Vitamin B₆ hat eine besondere Bedeutung beim Tryptophanabbau, denn es katalysiert einige Abbauschritte (Abb. 5)

Abb. 5: Tryptophanabbau



Das Enzym Kynureninase reagiert auf Vitamin B₆-Mangel sehr empfindlich. Die Aktivität nimmt stark ab und im Urin treten als Abbauprodukte in großen Mengen 3-Hydroxykynurenin, Xanthurensäuren und Kynurenin auf, während sie bei normaler Vitamin B₆ Ernährung in geringen Mengen im Urin vorkommen.

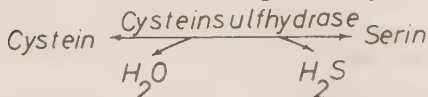
Das Enzym Hydroxykynurenintransaminase reagiert nicht auf Vitamin B₆-Mangel, obwohl auch bei diesem Enzym Vitamin B₆ als Coenzym wirkt (KÖRNER und NOWAK, 1966). KORBITZ und Mitarb. (1963) vermuten, daß es eine Vitamin B₆ unabhängige Umwandlung von 3-Hydroxykynurenin zu Xanthurensäure gibt.

Xanthurensäure tritt bei ausreichender Vitamin B₆-Zufuhr im Urin nur in Spuren auf, es wird aber bei Vitamin B₆-Mangel in großen Mengen ausgeschieden, wenn Tryptophan verabreicht wird. Durch Gaben von 2 g, 5 g, oder 10 g DL-Tryptophan und darauffolgender Messung der ausgeschiedenen Xanthurensäure kann daher bestimmt werden, ob Vitamin B₆-Mangel vorhanden ist (COON und NAGLER, 1969).

d) Die Umwandlung von Cystein in Serin

Ebenso katalysiert Vitamin B₆ die Umwandlung von Cystein in Serin (Abb. 6).

Abb. 6: Umwandlung von Cystein in Serin



Diese Reaktion ist zwar oft reversibel, jedoch bei Säugtieren wahrscheinlich nicht, denn diese Reaktion hat nur Bedeutung für den Cysteinabbau (RAPOPORT, 1969). Vitamin

B₆ katalysiert bei Cystein die Abspaltung der Sulfhydrylgruppe. Fehlt nun Vitamin B₆ so wird Cystein in Taurin umgewandelt (COON und NAGLER, 1969).

Mit Hilfe eines Cysteinbelastungstest versucht man auch Vitamin B₆-Mangel festzustellen, in dem man den Taurin-gehalt im Urin nach Gaben von Cystein mißt. Im allgemeinen wird aber der Tryptophanbelastungstest zur Bestimmung von Vitamin B₆-Mangel benutzt, da er weniger ungenau ist.

e) Die Umwandlung von Serin in Glycin

Neben der Tetrahydrofolsäure ist auch noch Vitamin B₆ als Katalysator tätig. Vitamin B₆ katalysiert hier eine sehr wichtige Reaktion, denn Glycin ist Baustein für die Purine, Kreatine, Porphirine und für das Oxalat.

f) Bildung der γ -Aminolävulinsäure

Bei der Bildung von γ -Aminolävulinsäure wird Glycin an Pyridoxal-5-P gebunden und auf Succinyl-CoA übertragen. Diese Verbindung ist Ausgangsprodukt für die Porphirinbildung, andererseits hat sie Bedeutung für den Glycinabbau in den Redikulocyten.

g) Coenzym der Racemasen

Vitamin B₆ ist auch das Coenzym der Racemasen, zum Beispiel der Alanin-Racemasen, der Glutaminsäure-Racemasen, der Lysinracemase, jedoch diese Enzyme kommen nur in Bakterien vor.

h) Allgemeine Wirkung

GREENBERG (1964) und MATSUDA (1967) fanden, daß bei Vitamin B₆-Mangelernährung bei Affen und Mäusen über einen Zeitraum von mehr als ein Jahr eine Zunahme der Kariesaktivität zu beobachten war. Dabei konnte festgestellt werden, daß Vitamin B₆-Mangelernährung den Magnesiumgehalt im Zahn erhöht und den Calciumgehalt vermindert und daß somit die Zähne weniger widerstandsfähig sind. KÖNIG (1971) berichtet jedoch, daß Vitamin B₆-Zusatz zur Nahrung die Kariesaktivität erhöht. Er begründet dies mit der stimulierenden Wirkung von Vitamin B₆ auf die azidogenen Mikroorganismen.

Vitamin B₆ steigert auch die Vitamin B₁₂ Absorption durch die Stimulierung des intrinsic factors (BERSIN, 1966).

2. Fettsäuremetabolismus

Bereits 1938 fand BIRCH eine Beziehung zwischen dem Fettsäurerestoffwechsel und dem Vitamin B₆, denn hoher Gehalt von ungesättigten Fettsäuren milderten die Erscheinungen von Akro-dynie bei Ratten mit Vitamin B₆-Mangel. Erst 1952 konnte WITTEN und HOLMAN zeigen, daß Vitamin B₆ nötig ist für die

Umwandlung der Linolensäure in die stärker ungesättigte Arachidonsäure. Dieses Pyridoxal-5-P abhängige Enzym wurde von WAKIL (1961) in den Mitochondrien gefunden. Es katalysiert nur die Umwandlung der Linolensäure in die Arachidonsäure, nicht aber die Umwandlung der Arachidonsäure in die Linolensäure. Vitamin B₆ hat keinen Einfluß auf den Abbau der höher ungesättigten Fettsäuren, sondern fördert nur den Aufbau (MAJIMA, 1966). MUELLER und JACONO (1963) konnten beim Menschen mit Vitamin B₆-Mangel feststellen, daß die Arachidonsäure in den roten Blutkörperchen signifikant erniedrigt ist, während die Phospholipide und der Cholesteringehalt in den roten Blutkörperchen stieg. In welcher Weise Vitamin B₆ auf Cholesterol und Phospholipide wirkt, ist noch unbekannt. Da der Cholesterolgehalt erhöht ist und sich bei Affen mit Vitamin B₆-Mangelernährung Arteriosklerose zeigt (GREENBERG, 1964) vermutet man eine enge Beziehung zwischen Vitamin B₆-Mangel und Arteriosklerose. KHEIM und KIRK (1967) konnten jedoch in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen beim Menschen keine signifikante Änderung des Vitamin B₆-Gehaltes feststellen.

Ein Vitamin B₆-abhängiges Enzym wirkt auch bei der Bildung des Nervenbaustoffes Sphingomyelin mit. (BERSIN, 1966).

Vitamin B₆ hat auch eine Wirkung auf den Transport der Fettsäuren. Es ist jedoch nicht zu entscheiden, ob Vitamin B₆ direkt wirkt oder indirekt auf die Synthese eines Träger-

proteins (MUELLER, 1964).

3. Kohlenhydratstoffwechsel

Vitamin B₆ ist Bestandteil der Phosphorylase und wirkt damit auf den Kohlenhydratstoffwechsel (RAPOPORT, 1969). Während zuerst die Meinung überwog, daß Vitamin B₆ als Coenzym wirkt, wie beim Aminosäurestoffwechsel, so mißt man heute dem Vitamin B₆ mehr eine Aufbaufunktion zu. Die Phosphorylase besteht aus mehreren Untereinheiten und Vitamin B₆ wirkt auf den Gesamtkomplex stabilisierend (KREBS und FISCHER, 1964). BERSIN (1966) schreibt, daß die Glykogenphosphorylase pro Mol vier Mol Pyridoxal-5-P enthält.

4. Mineralstoffwechsel

Das Vitamin B₆ hat eine Wirkung auf die Ausscheidung einiger Mineralien. Es ist vor allem für die Therapie von radioaktiven Strontiumvergiftungen von Bedeutung, denn Gaben von Vitamin B₆ bewirken ein Ausschwemmen von Strontium (SCHMID, 1965). Dabei wird die Calciumausscheidung um die Hälfte erhöht, die Phosphatausscheidung um 35 % erniedrigt. Ebenso wird auch die Magnesiumausscheidung erniedrigt. BERSIN (1966) glaubt, daß Vitamin B₆ regulierend auf den Stoffwechsel von Mangan, Magnesium, Kalium, Natrium und Jodid wirkt.

III. VITAMIN B₆-BEDARF BEIM MENSCHEN

1. Vitamin B₆ als essentieller Wirkstoff

Vitamin B₆ ist lebenswichtig für jede Zelle und deshalb auch in jeder Zelle zu finden. Während es bei den Pflanzen meist in Form von Pyridoxolsynthetisiert wird, sind bei den Organismen die Formen Pyridoxal und Pyridoxamin sowie deren Phosphatester vorhanden (RABINOWITZ und SNELL, 1948). Höhere Organismen, wie Mensch, Ratte, Maus, Huhn, Schwein, Truthahn, Ente, Hamster, Hase, Regenbogenforelle, Hund, Katze und Affe, sind nicht in der Lage Pyridoxal oder Pyridoxamin oder irgend eine Vorstufe, zu erzeugen (SNELL und HASKELL, 1971). Sie sind auf die Zufuhr von Vitamin B₆ in der Nahrung angewiesen. Die Verbreitung von Vitamin B₆ in der Nahrung ist so groß, daß nur unter ganz ungünstigen Verhältnissen Vitamin B₆-Mangel auftreten kann (VILTER, 1956).

Außer durch Nahrungsaufnahme könnten höhere Organismen das von Darmbakterien, z.B. Escherichia coli, synthetisierte Vitamin B₆ aufnehmen (MØLLER, 1951). Welche Zwischenprodukte bei der Biosynthese entstehen, ist noch ungeklärt. Es werden 6 oder 7 Zwischenstufen vermutet (SNELL und HASKELL, 1971), wobei vielleicht das 3-Phosphoserin als Ausgangsprodukt dienen könnte (DEMPSY, 1969) und das d-Alanin eine fördernde Rolle spielt (GOODWIN, 1963). HILL (1971) nimmt an,

daß Vitamin B₆ aus Glyceroleinheiten aufgebaut wird. Die Menge, die die Darmbakterien produzieren, ist noch ungeklärt (RAPOPORT, 1969) und es ist anzunehmen, daß diese Menge keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Bedarfsdeckung des Menschen hat. Es ist wahrscheinlich, daß das von den Darmbakterien produzierte Vitamin B₆ im Faeces wieder ausgeschieden wird, denn LINKSWILER (1950) und MØLLER (1951) haben einen relativ hohen Vitamin B₆-Gehalt im Faeces nachweisen können, während COX (1962) von einer radioaktiv markierten Vitamin B₆-Gabe in 96 Std. nur 0,03 % der gegebenen Menge im Faeces wieder finden konnte. So muß das Vitamin B₆ im Faeces von den Darmbakterien stammen. Es sind daher die meisten höheren Organismen auf die Zufuhr von Vitamin B₆ angewiesen.

2. Abhängigkeit der Minimaldosis beim Menschen

a) Proteingehalt der Nahrung

Die Untersuchungen und Schätzungen des Vitamin B₆-Bedarfs beim Menschen ergeben eine Tagesmenge von 1,25 - 4 mg. Es ist schwierig, genau die Menge anzugeben, die der Körper braucht. Die Höhe des Bedarfs hängt von der Proteinmenge in der Nahrung ab. Eine eiweißreiche Nahrung benötigt mehr Vitamin B₆, da es maßgeblich am Abbau der Aminosäuren beteiligt ist. BABCOCK (1960) fand bei normaler Ernährung, daß das Minimum des Vitamin B₆-Bedarfs bei Erwachsenen zwischen

1,5 und 2 mg/die liegt.

HARDING (1959) stellte bei einem hohen Proteingehalt der Nahrung fest, daß der Vitamin B₆-Bedarf bei 1,93 - 2,76 mg/die liegt. Für proteinarme Kost gibt BAKER (1964) einen Wert von 1,25 mg/die an. CANHAM (1969) zeigt diese Relation zwischen Proteinaufnahme und Vitamin B₆-Bedarfs in folgender Gegenüberstellung:

Tabelle 1: Vitamin B₆ in Abhängigkeit der Nahrung
(CANHAM, 1969)

Proteingehalt der Nahrung pro Tag	Vitamin B ₆ -Bedarf pro Tag	
	Minimum	Optimum
30 g	1,0 mg	1,25-1,5 mg
80 g	1,0 mg	
100 g	1,3-1,5 mg	1,5-2,0 mg
165 g	1,9-2,7 mg	

b) Alter des Menschen

Die benötigte vitamin B₆-Menge hängt auch vom Alter ab, denn PLOUGH (1960) fand bei jungen Menschen einen täglichen Bedarf von 2,5 mg. Für einen Säugling genügen 0,1 mg Vitamin B₆/Liter Muttermilch und 0,35 mg pro Liter Kuhmilch, denn er benötigt 0,02 mg Vitamin B₆ pro Gramm Protein und daher bei Ernährung mit der eiweißreicheren Kuhmilch auch

mehr Vitamin B₆ (ANONYMUS, 1966). COURSIN (1964) hat den Vitamin B₆-Bedarf in Abhängigkeit vom Alter dargestellt:

Tabelle 2: Vitamin B₆ in Abhängigkeit vom Alter
(COURSIN, 1964)

Säugling	0,1 - 0,5 mg/die
Kind	0,5 - 1,5 mg/die
Jugendlicher	1,5 - 2,0 mg/die
Erwachsener (jung)	2,0 - 4,0 mg/die
Erwachsener (alt)	1,5 - 2,0 mg/die

c) Physiologische und pathologische Veränderungen und medikamentöse Behandlung

Durch Stress und auch durch Infektionskrankheiten kann der Vitamin B₆-Bedarf erhöht werden. Bei Einnahme von Ovulationshemmern über längere Zeit steigt die benötigte Vitamin B₆-Menge auf 30 mg/die an (LUHBY und Mitarb., 1970). Auch bei Schwangerschaft, ab dem 3. Monat, sollen täglich 5 - 10 mg Vitamin B₆ aufgenommen werden, um einen Mangel zu verhindern. Daneben kann der Bedarf von Vitamin B₆ auch einen Betrag von 500 - 1000 mg/die erreichen, wenn ein Patient mit dem Tuberculostaticum Isonikotinsäurehydrazid (INH) behandelt wird, oder angeborene oder erworbene Enzymdefekte, Leberstörungen oder veränderte Aktivitäten der Pyridoxalkinase, der Phosphatase oder der Oxidase, die Vitamin B₆ zu Pyridoxsäure umwandelt, aufweist.

IV. AUFNAHME VON VITAMIN B₆

1. Orale Aufnahme

Vitamin B₆ wird als Pyridoxol aus pflanzlicher, als Pyridoxal und als Pyridoxamin aus der fleischlichen Nahrung und als Pyridoxol-HCL aus Medikamenten aufgenommen. Dabei wird das Vitamin B₆ im Jejunum absorbiert, aber auch das Ileum besitzt die Fähigkeit. Selbst Darmabschnitte des Colons können Vitamin B₆ absorbieren, wie es rectal verabreichte Vitamin B₆-Gaben beweisen. Bereits nach 7 1/2 Minuten sind 50 % und nach 15 Minuten 70 % absorbiert, wenn oral 0,05 mg Vitamin B₆ Ratten gegeben werden (Abb. 7). Nach einer Stunde sind schon 90 % aufgenommen. Diese Versuche wurden mit radioaktiv markiertem Vitamin B₆ durchgeführt. Das radioaktive Material wurde nach Siliprandi und Lis nachgewiesen (BOOTH und BRAIN, 1962). Wenn der Vitamin B₆-Betrag um das hundertfache steigt, nämlich von 0,5 auf 5 mg, so vermindert sich die Absorption nur wenig,

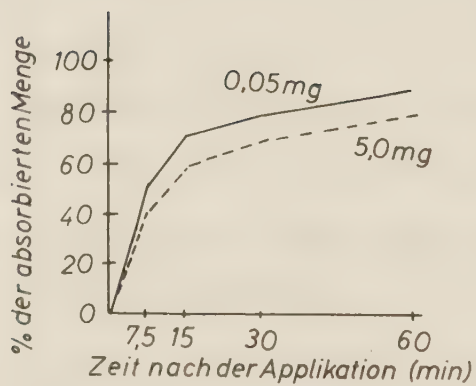


Abb. 7: Prozentuale Absorption von ^3H Pyridoxin-HCL bei Ratten, die eine orale Testmenge von 0,05 (—) mg oder 5,0 (---) mg aufnahmen (nach BOOTH und BRAIN, 1962).

Da die Möglichkeit eines aktiven Transports des Vitamin B_6 in der Mukosa des Darms auszuschließen ist, denn eine Sättigung solch eines Carriersystems konnte nicht erreicht werden, muß man annehmen, daß es sich um eine passive Diffusion handelt (BOOTH und BRAIN, 1962). Dafür spricht auch, daß ein lineares Verhältnis zwischen der oral aufgenommenen Menge und dem ausgeschiedenen Betrag von Vitamin B_6 besteht, wie folgendes Diagramm (Abb. 8) von BRAIN, STEWART und BOOTH (1963) zeigt:

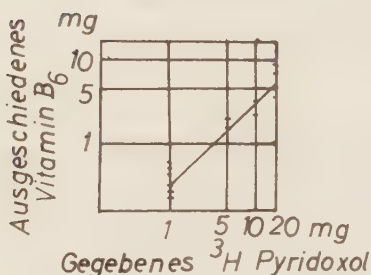


Abb. 8: Nach verschiedenen oralen Dosen von ^3H Pyridoxin wurde die Radioaktivität im Urin von 24 Std. gemessen.

Eine passive Diffusion ist gut vorstellbar, denn das wasserlösliche Vitamin B_6 hat auch die Fähigkeit durch die Cutis aufgenommen zu werden. Sowohl bei der Aufnahme, wie bei der Umwandlung im Körper wird nicht zwischen radioaktiv markiertem und nicht-markiertem Vitamin B_6 unterschied-

den (BOOTH und BRAIN, 1962). Beides nimmt den selben Weg der Aufnahme, der Umwandlung und der Ausscheidung.

MIDDLETON und MORRIS (1965) fanden in einem Experiment mit Wistar-Ratten, daß sich für die Vitamin B₆-Aufnahme kein Unterschied in der Aktivität der Serumtransaminase ergibt, ob täglich 5 µg, oder jeden 2. Tag 10 µg oder jeden 4. Tag 20 µg Vitamin B₆ über einen Magenschlauch Ratten gegeben werden. (Eine Veränderung der aufgenommenen Vitamin B₆-Menge spiegelt sich in der veränderten Aktivität der Serumtransaminase). MIDDLETON schließt daraus, daß Vitamin B₆-Gaben schnell und ohne Verlust absorbiert werden.

Ob phosphorilierte Vitamin B₆-Derivate die Darmwand durchdringen können, ist noch nicht geklärt. Es ist anzunehmen, daß die Phosphatester von Vitamin B₆ zuerst von der alkalischen Phosphatase hydrolysiert werden. Dieses Enzym ist im menschlichen Darm nachgewiesen und besitzt folgende Eigenschaften: es wird aktiviert durch Mg²⁺, gehemmt durch anorganisches Phosphat und hat ein pH-Optimum bei 9 (SNELL und HASKELL, 1971). Während VILTER (1956) meint, daß Pyridoxal schneller absorbiert wird, als die anderen Formen von Vitamin B₆, berichten THIELE und BRIN (1966), daß keine Unterschiede in der Absorption der verschiedenen Formen beobachtet werden können.

2. Parenterale Aufnahme

Wird Vitamin B₆ intravenös gegeben, so gelangt die Vitamin-Menge innerhalb weniger Minuten in alle Organe des Körpers (siehe Verteilung), während bei der oralen Aufnahme dieser Vorgang etwas länger dauert. Für die Verteilung scheint die Art der Aufnahme keinen Einfluß zu haben, denn die Retentionskurven einer injizierten und einer oralgegebenen Vitamin B₆-Menge ist gleich. Der Unterschied wird nur darin zu suchen sein, daß durch die intravenöse Gabe der Körper plötzlich mit einer großen Menge Vitamin konfrontiert wird. Wird Vitamin B₆ intramuskulär gegeben, so dauert der Vorgang der Verteilung schon etwas länger.

Von einer Besonderheit einer intramuskulären Injektion berichtet CIOC und VON SCHILLING (1965). Es wurden verschiedene Substanzen in je 0,5 ml Lösungsmittel intramuskulär Hasen von 1,8 bis 2,3 kg gegeben, und nach 24 Std., 48 Std. und nach 76 Std. wurden die Einstichstellen mikroskopisch und makroskopisch untersucht. Die Vitamin B₆-Konzentration in dieser Lösung ist leider nicht angegeben. An der Injektionsstelle von Vitamin B₆ zeigte sich ein gelb-grauer Fleck mit dem Ausmaß von 1,3 x 0,4 cm. Mikroskopisch konnte man eine Nekrose in vielen Fasern, Gefäßdegeneration und Sarkolemmproliferation in der Randzone feststellen. Das Ausmaß der Schädigung war im Verhältnis zu den anderen getesteten Substanzen, wie Thiamin, Leberextrakt, Dipyrone

sehr erheblich. Eine Leukocyteninfiltration konnte nicht festgestellt werden. Aus dem bisherigen Wissen über Vitamin B₆ kann diese Reaktion des Muskelgewebes nicht erklärt werden.

3. Absorption durch die Cutis

Da Vitamin B₆ wasserlöslich ist, wird es leicht aus Salben und Kosmetica durch die Haut aufgenommen. Bei Applikation einer Pyridoxin-haltigen Salbe auf die enthaarte Haut eines Kaninchens stieg bereits nach 15 Minuten die Vitamin B₆-Konzentration im Blut (MIZUNO und Mitarb., 1969). Die Bestimmung erfolgte mikrobiologisch mit *Saccharomyces carlsbergensis* 4228. Nach 4 - 10 Std. wurde ein Höchstwert im Blut erreicht (der 10-fache Wert des normalen Vitamin B₆-Gehaltes im Blut des Kaninchens), der bereits nach 24 Std. wieder auf den normalen Wert fiel. Die Menge, die aufgenommen wird, sowie die Zeit in der Vitamin B₆ absorbiert wird, hängt von der chemischen Zusammensetzung der Haut ab, wie z.B. vom Fett- oder Cholesteringehalt (MIZUNO und Mitarb., 1969).

V. UMWANDLUNG VON VITAMIN B₆

1. Phosphorilierung

Vitamin B₆ wird in den verschiedenen Formen aufgenommen. Der Körper benötigt jedoch Vitamin B₆ hauptsächlich als Coenzym in Form von Pyridoxal-5-Phosphat. Nach den neuesten Untersuchungen wirkt Vitamin B₆ auch bei dem Aufbau von Membranen mit und hat Einfluß auf die Permeabilität, in welcher Form ist allerdings noch nicht bekannt (KURIYAMA und ROBERTS, 1969). Da es für den Körper der Säugetiere in Bezug auf das Wachstum unbedeutend ist, in welcher Form Vitamin B₆ aufgenommen wird, kann daraus geschlossen werden, daß alle Formen gleich verwertbar sein müssen. Es muß ein Umbaumechanismus bestehen, der aus allen Formen Pyridoxal-5-Phosphat erzeugen kann.

Von einer rein chemischen Betrachtung aus gesehen, gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, die auch durch Umwandlungsmöglichkeiten der Mikroorganismen bestätigt werden. Es ist nun schwierig festzustellen, ob es bei höheren Tieren nur einen Reaktionsweg gibt oder mehrere, und in wie weit die verschiedenen Wege Bedeutung haben.

Bevor die Formen ineinander umgewandelt werden, werden sie durch das Enzym Pyridoxalkinase phosphoriliert. (GOODWIN, 1963). Das Enzym wirkt schnell, denn JOHANSSON und Mitarb. (1968) fanden bei intravenös verabreichtem Pyridoxol von

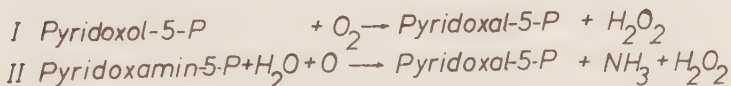
20 μ g nach einer Stunde kaum noch freies Pyridoxol. Bereits nach 10 Minuten waren 40 % phosphoriliert. Das Enzym Pyridoxalkinase (ATP: Pyridoxal-5-phosphotransferase) ist in allen tierischen Geweben verbreitet und in einer besonders hohen Konzentration in Leber, Niere und Gehirn zu finden (MC CORMICK, 1959). Es katalysiert die Umwandlung von Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin zu deren Phosphateestern: Pyridoxol-5-P, Pyridoxal-5-P und Pyridoxamin-5-P. Bei höheren Organismen, wie Ratte, Maus und Mensch wird diese Reaktion mit Zn^{2+} aktiviert, während bei Mikroorganismen, wie *Streptococcus faecalis* Mg^{2+} nötig sind.

Es ist noch darauf hinzuweisen, daß diese Kinase aus der Rattenleber und aus dem Rindergehirn Pyridoxal bei einer wesentlich niedrigeren Substratkonzentration phosphoriliert als Pyridoxol und Pyridoxamin (SNELL und HASKELL, 1971). JOHANSSON und Mitarb. (1968) nehmen ebenfalls an, daß Pyridoxal in der Maus bevorzugt phosphoriliert wird, während GOODWIN (1963) glaubt, daß alle Formen von Vitamin B₆ gleich rasch phosphoriliert werden.

Bei den verschiedenen Tierarten und in den verschiedenen Organen unterscheidet sich dieses Enzym in Bezug auf pH- und Temperaturoptimum. Die Ursache kann entweder der unterschiedliche Grad der Reinerhaltung des Enzyms sein, oder die Tatsache, daß die Kinasen an verschiedene Proteine gebunden sind (SNELL und HASKELL, 1971).

2. Umwandlung der Formen ineinander

Die Umwandlung der phosphorilierten Formen von Pyridoxol und Pyridoxamin in Pyridoxal-5-P bewirkt wahrscheinlich nur das eine Enzym Pyridoxol-5-phosphat: oxigen reductase, denn WADA und SNELL (1961) entdeckten in der Hasenleber eine einzige Oxidase, die beide Reaktionen (I und II) katalysiert.



Dieses Enzym benötigt Flavinmononukleotid als prosthetische Gruppe und beide Aktivitäten werden durch das Endprodukt gehemmt, nämlich durch Pyridoxal-5-P. Die Hemmung tritt früher ein, wenn Pyridoxamin-5-P das Substrat ist, denn die Oxidase hat eine geringere Affinität zu Pyridoxamin-5-P. Obwohl die Reaktionen gleich schnell verlaufen und die pH-Optima übereinstimmen, so unterscheidet das Enzym beide Formen, denn bei Veränderungen des pH-Wertes reagiert das Enzym überwiegend mit Pyridoxol-5-P. Deshalb wird bei einem pH-Wert von 7 - 8 Pyridoxol-5-P als Substrat bevorzugt. Aus diesem Grund wird das Enzym statt Pyridoxamin-5-P Oxidase besser Pyridoxol-5-P Oxidase (Pyridoxol-5-P: oxigen reductase) genannt. Dieses Enzym wird durch Cu^{2+} und Hg^{2+} und wie schon erwähnt durch Pyridoxal-5-P gehemmt, nicht aber von dem Vitamin B_6 Abbauprodukt.

dukt, der Pyridoxsäure (GOODWIN, 1963). Das Enzym kann nur phosphorylierte Substrate umsetzen, das freie Vitamin B₆ wird nicht oxidiert (SNELL und HASKELL, 1971).

Im Säugetiergewebe wurde jedoch ein Enzym entdeckt, das freies Pyridoxamin oxidiert. Verglichen mit der Oxidation der phosphorylierten Form, nämlich Pyridoxamin-5-P, kommt dem Enzym erst dann Bedeutung zu, wenn die Substratkonzentration um das 20 fache größer ist und der pH Wert bei 10 liegt (SNELL und HASKELL, 1971). Diese Reaktion spielt vielleicht erst für den Katabolismus eine Rolle.

Die Umwandlung von Pyridoxol in Pyridoxal wird von der Pyridoxoldehydrogenase katalysiert. Dieses Enzym hat gro-
ße Aktivität in der Leber, Mucosa des Darms, Milz, Lunge und Nierenrinde. Die Umwandlung der Vitamin B₆-Formen beginnt nicht erst in der Leber oder im Blut, sondern bereits während der Absorption im Darm.

Eine weitere Möglichkeit der Umwandlung von Pyridoxamin-5-P ist folgende:

$\text{Pyridoxamin-5-P} + \text{Ketosäure} \rightarrow \text{Pyridoxal-5-P} + \text{Aminosäure}$

Bei dieser Umwandlung bleibt beim Aminosäureabbau die Aminogruppe gebunden. JOHANSSON (1968) hält diese reversible Umwandlung für wenig bedeutend. Er meint, Pyridoxamin-5-P entstehe hauptsächlich durch Phosphorylierung aus Pyridoxamin. Doch unter diesen Bedingungen könnte man sich den Aminosäurestoffwechsel kaum vorstellen.

Aus diesen Reaktionen ist zu erkennen, daß die beiden Formen Pyridoxal-5-P und Pyridoxamin-5-P die häufigsten Formen von Vitamin B₆ sind, die im Körper vorkommen. Dies wird vor allem durch die Studie von COLOMBINI und MC COY (1970) bestätigt. Nach einer Injektion in die Schwanzvene von durchschnittlich 29,3 g schweren Swiss-Webster-Mäusen mit einer Lösung, in der 165 µg radioaktiv markiertes Pyridoxol enthalten war, wurde bereits der Vitamin B₆-Gehalt nach einer Minute in Leber, Gehirn und dem restlichen Körper mit Hilfe der Elektrophorese nach Sili-prandi bestimmt. Dabei zeigt sich in der Leber, daß schon 12,2 % radioaktiv markiertes Vitamin B₆ zu finden war. Davon war noch 9,63 % in Form von Pyridoxol vorhanden, 1,86 % war in Pyridoxol-5-P umgewandelt und 0,29 % in Pyridoxal-5-P und 0,24 % in Pyridoxal. 0,12 % Pyridoxamin-5-P und 0,06% Pyridoxamin konnten auch noch nachgewiesen werden.

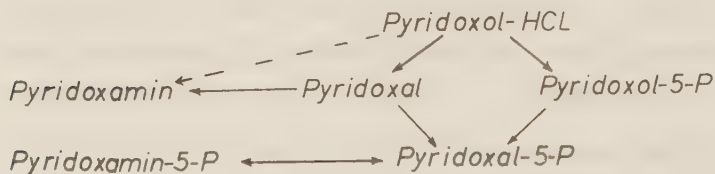
Der Pyridoxolgehalt sinkt so stark, daß nach einer Stunde kein radioaktiv markiertes Pyridoxol in der Leber gefunden werden konnte. Einerseits wird Pyridoxol in andere Formen von Vitamin B₆ umgewandelt, andererseits abgebaut oder unverändert im Urin ausgeschieden, Nach 30 Minuten ist der gesamte Vitamin B₆-Gehalt von 12,2 % in der Leber auf 3,15 % gesunken.

Solange noch Pyridoxol vorhanden war, stieg der Pyridoxal Gehalt auf 0,74 % nach 15 Minuten und der Pyridoxol-5-P

Gehalt auf 1,94 % nach 5 Minuten an. Die Pyridoxal-5-P Konzentration steigt am stärksten zwischen 15 und 60 Minuten nach der Injektion.

Aus diesen Ergebnissen ist zu erkennen, daß ein Großteil von Pyridoxol zuerst phosphoriliert wird, ein kleinerer Teil in Pyridoxal umgewandelt wird und ein minimaler Teil in Pyridoxamin. Die jeweils entstehenden freien Formen von Vitamin B₆ werden dann phosphoriliert, und außerdem wird Pyridoxol-5-P in Pyridoxal-5-P umgewandelt, denn die Pyridoxal-5-P Konzentration steigt erst nach einiger Zeit an. Ganz langsam steigt der Gehalt von Pyridoxamin-5-P an und erreicht nach 24 Stunden erst seinen Maximalwert von 0,69 %. Nach 7 Tagen ist in der Leber nur noch Pyridoxamin-5-P und Pyridoxal-5-P zu gleichen Teilen vorhanden und der radioaktive Vitamin B₆-Gehalt ist auf 1/30 des Wertes nach einer Minute gefallen. Die folgende Darstellung (Abb. 9) zeigt die Umwandlungsmöglichkeiten des injizierten Pyridoxol-HCL.

Abb.9: Umwandlungsmöglichkeiten von injiziertem Pyridoxol-HCL



Ebenso lassen sich diese Umwandlungswege mit den Prozentzahlen aus den Messungen vom Gehirn belegen. Doch mit dem Unterschied, daß nur 0,4 % des injizierten Vitamin B₆ in das Gehirn gelangt und zwar mit einer zeitlichen Verzögerung von fünf Minuten. Außerdem vollzieht sich der Abbau bzw. die Umwandlung schneller als in der Leber, denn nach 8 - 12 Stunden ist schon ein konstanter Wert des Vitamin B₆-Gehaltes im Gehirn erreicht, der während des sieben-tägigen Experimentes gleich bleibt.

Die Aktivitäten der Oxidation und der Phosphorylierung scheinen in der Leber und im Gehirn sehr groß zu sein. Anders verhält es sich im restlichen Körper, denn hier steigt der Gehalt an Pyridoxal-5-P sehr langsam. Das stimmt mit der Entdeckung von MC CORMICK und GREGORY (1961) überein, daß die Pyridoxalkinase im Muskelgewebe eine sehr geringe Aktivität besitzt, während die Aktivität der Pyridoxoxidase unverändert bleibt.

Bei der Umwandlung von Vitamin B₆ sind alle Formen beteiligt, auch wenn nach der Umwandlung hauptsächlich nur Pyridoxal-5-P und Pyridoxamin-5-P vorhanden sind, so darf nicht übersehen werden, daß auch alle anderen Formen in minimalen Mengen vorhanden sind. Es ist also nicht richtig, wenn BERSIN (1963) behauptet, daß es nur 5 aktive Formen von Vitamin B₆ gibt, denn Pyridoxol-5-P ist im Körper, wenn auch nur in Spuren, vorhanden.

VI. TRANSPORT UND VERTEILUNG

1. Transport im Körper

Wie sich Vitamin B₆ im Blut verhält hat YAMADA (1968) untersucht. Er bestimmt den Gesamtvitamin B₆-Gehalt mikrobiologisch mit *Saccharomyces carlsbergensis* 4221 und Pyridoxal-5-P enzymatisch mit Hilfe der Apotryptophanase. YAMADA incubierte Erythrocyten mit 1 µg Vitamin B₆ unter verschiedenen Bedingungen. Es stellte sich heraus, daß Pyridoxal sehr rasch in die Zelle dringt und zwar so lange, bis ein Konzentrationsverhältnis von Zelle/Medium wie 15/1 erreicht ist (nach 30 Minuten), während die langsamer aufgenommenen Formen Pyridoxol und Pyridoxamin ein Konzentrationsverhältnis von 7/1 (Zelle/Medium) erst nach 60 Minuten erreichen.

Wenn die Konzentration von Pyridoxol auf 4 µg/ml Zellen erhöht wird, so steigt die intrazelluläre B₆-Konzentration proportional an und das Konzentrationsverhältnis bleibt konstant. Erst wenn die Konzentration im Medium weiter steigt, fällt das Konzentrationsverhältnis. Bei Pyridoxal dagegen bleibt das Verhältnis von 15/1 selbst dann noch bestehen, wenn im Medium der Vitamin B₆-Gehalt auf 160 µg/ml Zellen gestiegen ist.

Wenn nun die Phosphatester von Vitamin B₆ in das Medium gegeben werden, so steigt, wenn 10 - 80 µg Pyridoxal-5-P

ins Medium gegeben wird, die Vitamin B₆-Konzentration in der Zelle proportional an, dagegen steigt der intrazelluläre Vitamin B₆-Gehalt nur spärlich an, wenn Pyridoxol-5-P oder Pyridoxamin-5-P in das Medium gegeben werden. Es wäre nun interessant, wenn der Gesamt-Vitamin B₆-Gehalt aufgeschlüsselt worden wäre, um zu erfahren, ob der geringe Anstieg durch die Aufnahme von Pyridoxol-5-P oder Pyridoxamin-5-P oder durch die Aufnahme von deren Umwandlungsprodukten, nämlich Pyridoxal-5-P verursacht wurde, denn es ist nachgewiesen, daß Pyridoxal-5-P die Erythrocytenmembran durchdringen kann, während dies für Pyridoxol-5-P und für Pyridoxamin-5-P noch ungewiß ist.

YAMADA (1968) beweist damit, daß der Transport von Vitamin B₆ in den Erythrocyten vor allem von der Aldehydgruppe gefördert wird. Ist die Aldehydgruppe durch die Hydroxylgruppe wie bei Pyridoxol oder durch eine Aminogruppe wie bei Pyridoxamin ersetzt, so kann die Erythrocytenmembran nur schwer durchdrungen werden. Trotz der passiven Diffusion von Vitamin B₆ im Darmtrakt, wird hier ein aktiver Transport vermutet (YAMADA 1968).

Pyridoxal und sein Phosphatester werden nicht nur als Transportform bezeichnet, da beide schneller und in größerer Konzentration aufgenommen werden können, sondern weil diese Konzentration weder vom pH-Wert noch von der

PO_4^{3-} Jonenkonzentration beeinflusst werden. Die Pyridoxolkonzentration fällt bei steigender H^+ -Jonenkonzentration etwas, und die Pyridoxaminkonzentration sehr markant. Ebenso bewirkt eine erniedrigte PO_4^{3-} Jonenkonzentration im Medium eine etwas erniedrigte Konzentration von Pyridoxamin und eine stark erniedrigte Konzentration bei Pyridoxol in den Erythrocyten. Andere Ionen haben keinen Einfluß auf das intra/extrazelluläre Verhältnis von Vitamin B_6 .

2. Verteilung in den Organen

Erst in den letzten Jahren, durch die Einführung von radioaktiv markiertem Vitamin B_6 , war es möglich, etwas Aufschluß über die Verteilung und Ausscheidung von Vitamin B_6 im Körper zu bekommen.

von besonderer Bedeutung ist hier, daß sich $^3\text{H}_8$ Pyridoxol im Körper genauso verhält, wie das unmarkierte Pyridoxol (BOOTH und BRAIN, 1962). Bei den Untersuchungen mit markiertem Vitamin B_6 sind die Vitamin B_6 -Mengen größer, als für den normalen Gebrauch nötig wären. Es wird zwar versucht so wenig wie möglich markiertes Vitamin B_6 zu geben, jedoch die Menge muß so groß sein, daß sie noch bestimmt werden kann. Diese Untersuchungen bringen neue Erkenntnisse bei der Verteilung und der Retention von größeren Mengen Vitamin B_6 , bestätigen und korrigieren manche Um-

wandlungsmöglichkeiten und weisen auf neue Gebiete, die noch zu untersuchen sind.

Während COX und Mitarb. (1968) und JOHANSSON und Mitarb. (1966 und 1968) die verbliebene Vitamin B₆-Menge im Körper aus der verabreichten Vitamin B₆- und der ausgeschiedenen Vitamin B₆-Menge errechnet haben, so ist es ein besonderer Verdienst von DAHLKVIST (1969) und COLOMBINI und Mitarb. (1970), daß sie versucht haben, die retinierte Vitamin B₆-Menge direkt zu bestimmen. Man kann dies natürlich nur, wenn man die Vitamin B₆-Retention jedes einzelnen Organes mißt. Diese Experimente sind nur in Tierversuchen möglich. Doch können diese Ergebnisse in der prozentualen Verteilung durchaus auf den Menschen projiziert werden, denn die indirekte Messung der Vitamin B₆-Retention von Maus, Ratte, Affe und Menschen ergeben sehr ähnliche Werte. (Siehe Kapitel VII).

Das Vitamin B₆ wird aus der Blutbahn innerhalb weniger Sekunden zum größten Teil auf den gesamten Körper verteilt. DAHLKVIST (1969) untersuchte bei 20 g schweren Mäusen durch Injektion von 22 µg ³H₈ Pyridoxol in die Schwanzvene, wie Vitamin B₆ im Körper aufgeteilt wird. Es zeigt sich, daß in allen Organen (nämlich Leber, Herz, Lunge, Muskel, Darm, Niere, Milz) und im restlichen Körper, jedoch nicht im Gehirn, der Vitamin B₆-Gehalt sofort stark erhöht wird, und in den ersten Stunden nach

der Injektion sehr schnell sinkt, um sich innerhalb einiger Tage dem ursprünglichen, physiologischen Wert wieder zu nähern, wie aus den folgenden Retentionskurven (Abb. 10) von DAHLKVIST (1969) zu sehen ist:

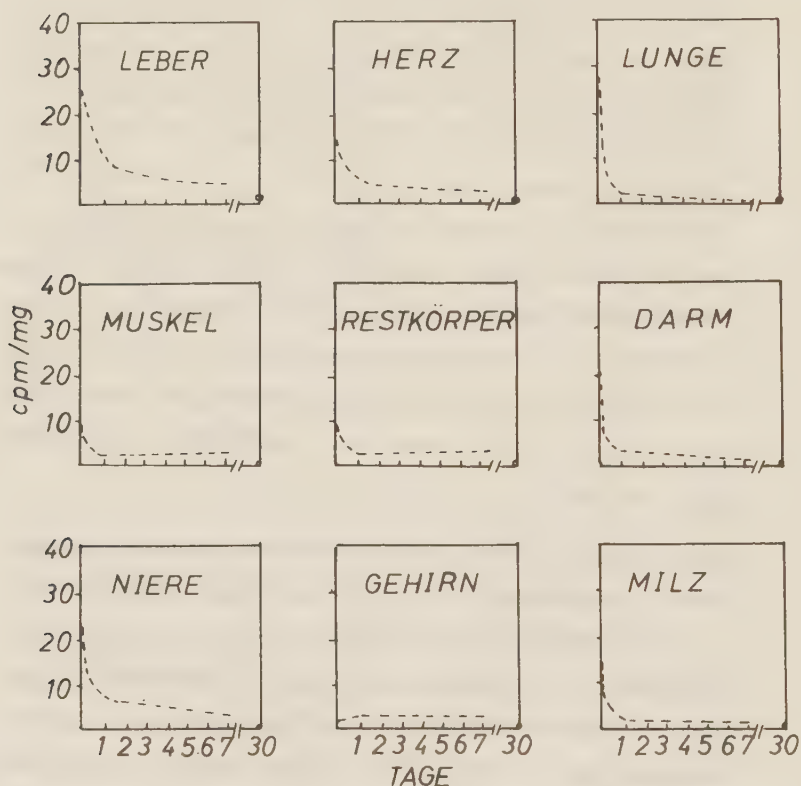


Abb. 10: Isotopenkonzentration (counts pro minute) in den verschiedenen Geweben von Mäusen nach einer Injektion von $^3\text{H}_8$ Pyridoxal zu verschiedenen Zeiten.

Das schnelle Sinken der Retentionskurve ist durch die schnelle Ausscheidung von Vitamin B₆ bei größeren Gaben bedingt. Eine Eigenart zeigen hier die Leber und der restliche Körper (Knochen, Binde- und Fettgewebe). In der Leber fällt der Vitamin B₆-Gehalt nur sehr langsam und im restlichen Körper fällt er zuerst ab und steigt dann etwas an. So sind nach 7 Tagen 75 % des retinierten Vitamin B₆ im restlichen Körper zu finden, 10 - 15 % in der Leber und das übrige Vitamin B₆ verteilt sich auf die übrigen Organe. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, daß diese 75 % des retinierten Vitamin B₆ am 7. Tage nur noch 1,1 % der injizierten Vitamin B₆-Menge darstellen.

Das Verhältnis vom Vitamin B₆-Gehalt im Körper zu dem der Leber beträgt ungefähr 6. Bei normaler und bei Vitamin B₆-Mangelernährung bleibt dieses Verhältnis bestehen. Nur wenn große Gaben Vitamin B₆ verabreicht werden, wächst vorübergehend diese Zahl, da das Vitamin B₆ im Körper länger verweilt. Die Leber kann wahrscheinlich nur einen bestimmten Betrag aufnehmen. Da bei Vitamin B₆-Mangel das Verhältnis konstant bleibt, die Leber aber Vitamin B₆ abbaut und ausscheidet, muß ständig Vitamin B₆ vom restlichen Körper in die Leber transportiert werden (BEATON und MC HENRY, 1953).

Eine weitere Ausnahme bei der Verteilung stellt das Gehirn dar. Im Gehirn kommt es nicht zu einem Konzentrationsanstieg innerhalb einer Minute, sondern es dauert bei der Untersuchung von DAHLKVIST (1969) 24 Stunden bis der Maximalwert erreicht ist. Bei der Untersuchung von COLOMBINI und MC COY (1970) wurde der Maximalwert schon nach 5 Minuten erreicht. Die Diskrepanz ist damit zu erklären, daß Colombini eine extrem hohe Vitamin B₆-Menge (die Achtfache von Dahlkvist: nämlich 165 µg B₆) injiziert hatte. Der Maximalwert im Gehirn stellte nur 0,4 % des injizierten Pyridoxol dar (zum Vergleich: in der Leber 12,2 %) und dieser verminderte sich innerhalb von 10 Minuten auf 1/5 des Maximalwertes (0,08 % des gegebenen Pyridoxols). Dieser Wert hielt sich dann konstant, während des 7-Tage-Experimentes. Die Ursache für diese Eigenart des Gehirns ist in der Blut-Liquor-Schranke zu finden. Die Ergebnisse von DAHLKVIST (1969) und COLOMBINI und MC COY (1970) zeigen, daß Vitamin B₆ die Blut-Liquor-Schranke nicht ohne weiteres und nicht in größeren Mengen durchdringen kann. Es wären weitere Untersuchungen nötig, um festzustellen, warum die Blut-Liquor-Schranke eine sehr geringe Permeabilität für Vitamin B₆ besitzt. Auf Grund dieser Ergebnisse könnte man sich einen aktiven Transport vorstellen, dessen Kapazität bereits mit geringen Mengen Vitamin B₆, die den Bedarf des Gehirns überschreiten, gesättigt ist. Bei Vitamin B₆-Mangel mit cere-

bralen Störungen, können diese innerhalb von wenigen Minuten durch eine Injektion von Vitamin B₆ beseitigt werden (MC ILWAIN 1966). Bei Vitamin B₆-Mangel kann also das Vitamin B₆ die Blut-Liquor-Schranke sehr schnell überwinden. Die Blut-Liquor-Schranke ist ein Schutz vor zu großen Mengen Vitamin B₆ für das Gehirn, denn das Gehirn ist anfällig gegenüber Störungen des Vitamin B₆ Stoffwechsels. (Siehe Kapitel IX. 2.).

VII. AUSSCHEIDUNG VON VITAMIN B₆

1. Ausscheidungsformen

a) Unbekannte Verbindung

Die Vitamin B₆-Ausscheidung erfolgt über die Niere durch den Urin. Die ausgeschiedene Menge im Faeces kann vernachlässigt werden, denn nur 0,03 % der aufgenommenen Vitamin B₆ Menge kann im Faeces nachgewiesen werden (COX, 1962). Der Vitamin B₆-Gehalt des Faeces beträgt nach LINKS-WILER (1950) 0,51 - 1,36 mg pro Tag und nach LEVY (1969) 0,486 mg/die. Dieser Betrag ist durch die Synthese der Darmbakterien bedingt, denn er bleibt konstant, auch wenn die aufgenommene Vitamin B₆ Menge sich ändert. (Siehe Kapitel III. 1).

Der Katabolismus wirft viele Fragen auf, von denen nur wenige geklärt werden können. 1944 stellten HUFF und PERL-ZWEIG die Pyridoxsäure als Ausscheidungsprodukt von Pyridoxin bei vielen Säugern fest. Da die Summe der ausgeschiedenen Vitamin B₆-Formen und der 4-Pyridoxsäure im Urin geringer war, als die gegebene Testmenge, kam man auf den Gedanken, daß Vitamin B₆ in anderen, noch unbekannten Verbindungen ausgeschieden werden könnte. Da nun dieses Phänomen mit der verzögerten Ausscheidung erklärt werden kann, wird der Suche nach eventuellen Ausscheidungsprodukten heute wenig Bedeutung beigemessen. Die Frage kann noch nicht

eindeutig beantwortet werden.

So erwähnt SNELL noch 1958, daß Vitamin B₆ möglicherweise als Glucuronid oder Sulfatester ausgeschieden wird und nur FORST (1966) bezieht sich auf die Untersuchung von SCUDI (1942), nach der der Mensch und der Hund Vitamin B₆ in diesen gepaarten Verbindungen ausscheidet. In dieser Untersuchung wird noch von einer 3. Verbindung gesprochen, die jedoch noch nicht identifiziert wurde. Diese Untersuchung wurde gemacht, bevor die 4-Pyridoxsäure als Ausscheidungsprodukt erkannt war, und es wurde versucht die damalige Vorstellung der Vitamin B₆-Ausscheidung zu beweisen. An Hand der chemischen Untersuchungsmethoden scheint mir dieser Beweis nicht überzeugend.

In der Veröffentlichung von 1971 schreibt SNELL und HASKELL, daß es heute keine Veranlassung gäbe, nach Ausscheidungsprodukten außer freiem Vitamin B₆ und Pyridoxsäure zu suchen. Sie weisen auf Studien hin, in denen demonstriert wird, daß im tierischen Gewebe die 4-Pyridoxsäure nicht weiter abgebaut wird, denn BERNETT und PEARSON (1968) fanden bei Untersuchungen mit 4,5-¹⁴C-Pyridoxin, daß kein radioaktiv markiertes Kohlendioxyd ausgeschieden wurde. Dies beweist, daß der Pyridinring bei höheren Tieren beim Vitamin B₆-Abbau nicht gespalten werden kann. Damit ist ausgeschlossen, daß es bei Säugern einen Abbau wie bei den Mikroorganismen *Pseudomonas* sp. 1A (SNELL, 1958) und *Pseudomonas*

sp MA (BURG, 1970) gibt, bei denen der Pyridinring geöffnet wird.

BERNETT und PEARSON (1968) stellten aber auch fest, daß bei 10 µg i. p. ^{14}C -Pyridoxin/die und Ratte, 40 % der Radioaktivität in einer unbekannten Verbindung ausgeschieden wurde. Es wäre also möglich, daß ein Pyridoxol-5-glucosid ausgeschieden wird, wie es OGATA (1968) bei Mikroorganismen *Sarcina lutea* entdeckte. Auch Johansson (1966 b) fand bei einer Untersuchung mit markiertem Vitamin B₆ eine geringe Menge radioaktiv markierte Substanz, die nicht identifiziert werden konnte. Um dem Problem der unbekannten Verbindung bei der Vitamin B₆-Ausscheidung im Urin näher zu kommen, wäre es nötig, radioaktiv markiertes Vitamin B₆ Hunden zu geben und die Ausscheidung zu bestimmen, denn in deren Urin soll eine hohe Konzentration dieser unbekannten Verbindung vorliegen- Hunde scheiden nämlich keine Pyridoxsäure aus.

Falls Vitamin B₆ in einer unbekannten Verbindung ausgeschieden werden sollte, so ist dieser Betrag beim Menschen kaum größer als 1 - 3 % der ausgeschiedenen Vitamin B₆ Menge.

b. Pyridoxsäure

Das Hauptausscheidungsprodukt von Vitamin B₆ ist die 4-Pyridoxsäure, die identifiziert wurde als 2-Methyl-

3-hydroxy-4-carboxy-5-hydroxymethylpyridin. (Abb. 2)

Als Substrat der Umwandlung von Vitamin B₆ in Pyridoxsäure gilt Pyridoxal. Die Vitamin B₆-Derivate müssen zuerst in Pyridoxal umgewandelt werden. So fand BRAUNSTEIN (1956), daß die Pyridoxinoxidase (katalysiert: Pyridoxol → Pyridoxal und Pyridoxamin → Pyridoxal) eine besonders hohe Aktivität in der Leber besitzt. Andererseits muß eine Phosphatase vorhanden sein, die Pyridoxal-5-P in Pyridoxal umwandelt, denn Pyridoxal-5-P kann nicht als Substrat dienen, auch wenn SCHWARTZ und KJELGAARD (1951) noch berichteten, daß Pyridoxal-5-P auch als Substrat dienen kann.

Heute jedoch wird allgemein angenommen, daß nur Pyridoxal in die 4-Pyridoxsäure umgewandelt werden kann. Diese Umwandlung wird von einer Flavinadenin-dinucleotid (FAD)-abhängigen unspezifischen Aldehydoxidase (Aldehyd: oxygen oxidoreduktase) katalysiert (SNELL und HASKELL, 1971).

Pyridoxal + Aldehydoxidase FAD →

Pyridoxsäure + Aldehydoxidase FADH₂

Während HURWITZ (1955) diese Reaktion ohne Zwischenprodukt entdeckte, so ergab die Untersuchung von KORTE und BANNUSCHER (1959) im Leberhomogenat als Zwischenprodukt Pyridoxsäurelaktone.

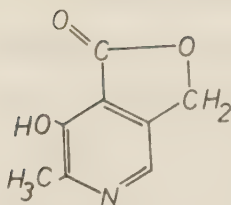


Abb:11
Pyridoxo-4:5-lacton

SNELL und HASKELL (1971) geben an, daß die Umwandlung von Pyridoxal in Pyridoxsäure irreversibel ist. Das Ausscheidungsprodukt hat keine Vitamin B₆-Aktivität mehr.

c. Vitamin B₆

Als Ausscheidungsprodukte gelten auch die Vitamin B₆-Formen. Bei normaler Ernährung treten Pyridoxal und Pyridoxamin im Urin auf. Da im Blut kein Pyridoxamin nachgewiesen werden konnte, kann das ausgeschiedene Pyridoxamin nur durch Transaminierung in der Niere entstanden sein (KEL-SAY, 1968). Bei der Aufnahme von größeren Mengen Pyridoxol wird auch Pyridoxol im Urin gefunden.

2. Ausscheidung in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge von Vitamin B₆

a) Normale Vitamin B₆-Aufnahme

a) Ausscheidungsform-Vitamin B₆

KELSAY (1968) hat gemessen, daß 0,116 mg - 0,120 mg Vita-

min B_6 /die bei selbstgewählter Ernährung von 20 - 25 jährigen Männern im Urin ausgeschieden werden. ALY (1971) stellte bei Frauen einen Vitamin B_6 -Betrag im Urin von 0,040 mg/die fest. VILTER (1956) berichtet von einem durchschnittlichen Vitamin B_6 -Gehalt im Urin von 0,2 - 0,3 mg/die. Während KELSAY (1968) entdeckte, daß das Vitamin B_6 nur 1/10 der Gesamtausscheidung der Vitamin B_6 -Derivate ausmacht, so schreibt SCRIVER (1965), daß die Vitamin B_6 -Ausscheidung im Urin bei Kindern und Erwachsenen ungefähr 23 % der Gesamtausscheidung beträgt. Dieses Verhältnis wird auch von RITCHEY (1966) bestätigt.

Bei normaler Ernährung treten im Urin nur Pyridoxal und Pyridoxamin auf. Pyridoxol wird nur in Spuren ausgeschieden. Das Verhältnis von Pyridoxal zu Pyridoxamin beträgt 2/1 (KELSAY, 1968). Während SCRIVER (1965) fand, daß Vitamin B_6 nur zu einem Fünftel in freier Form und zu 4/5 in phosphorilierter Form ausgeschieden wird, schreibt BAIN und WILLIAMS (1960), daß Vitamin B_6 unter normalen Bedingungen überwiegend in freier Form ausgeschieden wird. CONTRACTOR und SHANE (1970) konnten im Urin keine phosphorilierten Formen von Vitamin B_6 finden, wie es folgende Übersicht zeigt:

Tabelle 3: Vitamin B₆-Derivate im Urin von Mann
und Frau (CONTRACTOR und SHANE, 1970)

Person	Pyridox- al	ol	amin	Gesamt Vitamin B ₆ im Urin
Mann	45,4	77,5	208	330,9 µg/24 Std.
Frau (nicht schwanger)	24,5	94,1	121	239,6 µg/24 Std.
Frau (schwanger)	31,5	71,9	132	235,4 µg/24 Std.

CONTRACTOR und SHANE fanden dabei, daß mehr als die Hälfte der Vitamin B₆-Formen im Urin als Pyridoxamin ausgeschieden wird. Am wenigsten wird Pyridoxal ausgeschieden. Es ist anzunehmen, daß diese Ergebnisse zutreffen, denn Pyridoxamin-5-P und Pyridoxal-5-P sind die Formen, die hauptsächlich im Körper vorkommen, und sie werden durch eine Phosphatase in der Niere in Pyridoxamin umgewandelt, das unverändert im Urin erscheint, und in Pyridoxal, das zum größten Teil als Pyridoxsäure und der Rest unverändert als Pyridoxal im Urin erscheint. Der verhältnismäßig hohe Anteil an Pyridoxol könnte nur damit erklärt werden, daß Pyridoxol zusätzlich aufgenommen wurde; dies wird jedoch nicht von den Autoren bestätigt.

a) Ausscheidungsform-Pyridoxsäure

Ebenso stark wie sich die Werte bei der Vitamin B₆-Ausscheidung im Urin unterscheiden, differieren die Angaben

über die Höhe der Pyridoxsäureausscheidung.

Tabelle 4: Zusammenstellung der Werte der Pyridoxsäureausscheidung

Pyridoxsäure in mg/die	Bestimmungsmethode	Autor
1,97 - 6,42	Huff und Perlzweig	RABINOWITZ 1949
2,4	Huff und Perlzweig	LINKSWILLER 1950
0,7 - 7,8	Huff und Perlzweig	MUELLER 1950
0,64 - 0,98	Huff, Perlzweig und Sarett	JOHANSSON 1966
1,01	Reddy, Reynolds und Price	KELSAY 1968
0,970	Heyl	CONTRACTOR und SHANE 1968
0,384	Woodring	LEVY 1969
1,2 - 1,4	Contractor und Shane	CONTRACTOR und SHANE 1970

Die Werte die nach der Methode von Huff und Perlzweig bestimmt wurden, sind zu hoch. Dies hat SARETT (1951) nachgewiesen, denn bei diesen Untersuchungen wurden Pyridoxsäure-ähnliche Substanzen mitbestimmt. Der durchschnittliche Wert für die Pyridoxsäureausscheidung dürfte im Bereich von 0,97 - 1,4 mg/die liegen. Eine andere Erklärung für

diese Unterschiede in den Ergebnissen, ist auch die unterschiedliche Aufnahme von Vitamin B₆ und das unterschiedliche Reservoir von Vitamin B₆ der einzelnen Personen. Ausserdem hat CONTRACTOR und SHANE (1970) festgestellt, daß die Pyridoxsäureausscheidung bei der Frau um etwa 15 % niedriger ist als beim Mann.

b. Zu geringe Aufnahme von Vitamin B₆

Wird nun die Vitamin B₆ Aufnahme auf 1 mg gedrosselt, so wird im Urin noch 15 µg Vitamin B₆/die ausgeschieden (BAKER und Mitarb., 1964). Ein Unterschied zur normalen Ernährung zeigt sich durch eine Verminderung der Ausscheidungsprodukte. Bei einer Ernährung von 0,16 mg Vitamin B₆/die wurden nach vier Tagen nur noch 40 % der normalen Vitamin B₆-Ausscheidung und nur noch 20 % der Pyridoxsäureausscheidung im Urin gefunden (KELSAY, 1968). Bei Vitamin B₆-Mangel fällt die Pyridoxsäureausscheidung schneller als die Vitamin B₆ Ausscheidung.

Der Wert der Pyridoxsäureausscheidung kann nach 40 Tagen bei 0,16 mg Vitamin B₆/die bis auf 0,05 mg/die sinken.

Wird nach einer Periode mit genügender Vitamin B₆-Aufnahme einige Tage lang nur wenig Pyridoxin gegeben, so sinkt die Menge der Vitamin B₆-Ausscheidungsprodukte langsam ab, und während der ersten fünf Tage ist die Summe der Ausscheidungsprodukte höher als die Vitamin B₆-Aufnahme (KELSAY, 1968).

BAYSAL (1966) konnte nach einer 25-tägigen Mangelernährung keine Pyridoxsäure mehr im Urin feststellen. Andererseits wird nur ein geringer Anstieg der Ausscheidungsprodukte beobachtet, wenn in einer Mangelperiode reichlich Vitamin B₆ aufgenommen wird.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß der Körper ein gewisses Reservoir für Vitamin B₆ besitzt. Durch hohe Vitamin B₆-Gaben kann dieses Problem noch eingehender untersucht werden. Wird der Vitamin B₆-Mangel jedoch durch Antivitamine erzeugt, wie zum Beispiel durch Desoxypyridoxin, so vermindern sich die Ausscheidungsprodukte nicht, sondern die Vitamin B₆-Ausscheidung steigt an, da die Retentionsstellen im Körper durch das Antivitamin blockiert sind (VAUGHAN, 1966).

c. Große Mengen von Vitamin B₆

Wird Vitamin B₆ in großen Dosen oral oder parenteral aufgenommen, so wird in Abhängigkeit von der Höhe des aufgenommenen Vitamin B₆ am ersten Tag bereits ein erheblicher Teil ausgeschieden. So hat COX (1962) als erster mit Überdosen von radioaktiv-markiertem Vitamin B₆ die Ausscheidung der Ratten untersucht. Es wurden 20 mg, davon 2 mg radioaktiv markiert, intravenös gegeben. Die ausgeschiedene Radioaktivität wurde mit dem Liquid-Scintillation-dioxan System bestimmt. Dabei stellte sich

heraus, daß im Blut der Ratte eine Halbwertszeit von 45 Minuten für Vitamin B₆ besteht und nur 1 % der Radioaktivität in den roten Blutzellen zu finden ist. Wird die im Körper befindliche Vitamin B₆ Menge (gegebenes Vitamin B₆ minus ausgeschiedenes Vitamin B₆) in natürlichen Logarithmus gegen die Zeit aufgetragen, so entsteht folgende Retentionskurve:

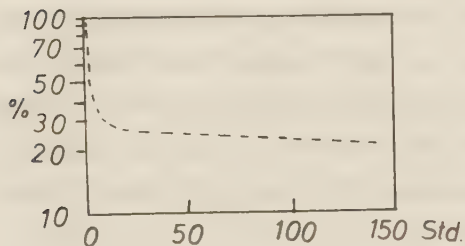


Abb. 12: Retentionskurve von H³-Pyridoxol-HCL
bei Ratten nach intravenöser Gabe
(COX, 1962)

Diese Kurve läßt sich in zwei Komponenten zerlegen, der ersten mit einer Halbwertszeit von 47 Minuten und der zweiten mit einer Halbwertszeit von 17 Tagen. Dies besagt, daß am ersten Tag bereits 75 - 80 % der injizierten Menge ausgeschieden wurde. Innerhalb der ersten 5 Stunden wurden 70 % unverändert ausgeschieden. Erst nach

dieser Zeit konnte das Abbauprodukt Pyridoxsäure festgestellt werden. Ein ähnliches Bild ergibt die Untersuchung von GREENBERG (1965). Er bestimmte die Ausscheidung von erwachsenen Macaca Mulatta Affen, indem er intramuskulär 1 mg Tritium-markiertes Pyridoxol injizierte. Dabei konnte er zeigen, daß die Retentionskurve sehr viel Ähnlichkeit mit der besaß, die COX (1962) bei den Ratten entdeckte. Am ersten Tag wurden 11,25 % der gegebenen Menge, am zweiten 4,21 % und am dritten Tag 2,88 % Vitamin B₆ ausgeschieden.

JOHANSSON (1966 a) untersuchte den Verlauf der Ausscheidung bei Überdosierung von Vitamin B₆ beim Menschen und kam zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei verabreichte er einmalig 400 µg tritium-markiertes Vitamin B₆ intravenös und einmalig 250 µg oral. Es entstand eine Retentionskurve, deren zweite Komponente eine Halbwertszeit von 22 - 38 Tagen aufwies, während die Neigung der ersten Kurve um das fünffache größer ist, wie es die folgende Darstellung (Abb. 13) zeigt:

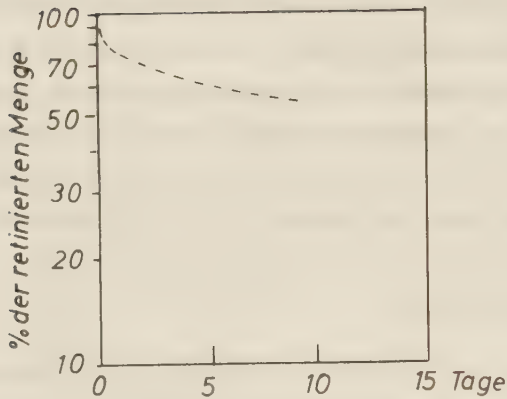


Abb. 13: Retentionskurve nach einer oralen Gabe
von tritium-markiertem Pyridoxol
(JOHANSSON, 1966 a)

RABINOWITZ (1949) konnte beim Menschen nach oralen Gaben von 82 mg Pyridoxal 65 - 70 % davon innerhalb von 24 Std. im Urin nachweisen. GENTZ und HAMFELT (1967) fanden bei oralen Gaben von 50 μ g Vitamin B₆ bei einem pyridoxin-abhängigen Patienten eine Halbwertszeit der ersten Komponente von 0,68 Tagen und der 2. Komponente von 21 Tagen.

Aus den Retentionskurven ist zu erkennen, daß um so mehr Vitamin B₆ in den ersten Stunden ausgeschieden wird, je höher die aufgenommene Menge Vitamin B₆ ist. Dies zeigt JOHANSSON (1966 b) deutlich an Ratten:

Tabelle 5: Vitamin B₆-Ausscheidung in Abhängigkeit von der aufgenommenen B₆-Menge

Aufgenommene B ₆ -Menge	prozentuale Ausscheidung von B ₆ am ersten Tag
5 µg	5 - 10
500 µg	50
10 mg	70 - 80

Die erste Komponente dieser Kurve ist von der Höhe der gegebenen Vitamin B₆-Menge abhängig, während die zweite Komponente sich bei einer Tierart nur wenig verändert. Diese Retentionskurven stellen eigentlich nur die Summe der Retentionskurven jedes einzelnen Organs dar (siehe Kapitel VI. 2). Es scheint mir wenig sinnvoll diese Kurven in mathematische Formeln zu drängen, da die Streubreite der Meßwerte sehr groß sind und von vielen Parametern abhängen. Neben der gegebenen Menge spielt es auch eine Rolle in welchem Maße der Körper mit Vitamin B₆ ausgestattet ist. Bei Vitamin B₆-Mangel ist die Aus-

scheidung verlangsamt, das heißt die Halbwertszeit verlängert, wie es JOHANSSON (1966 b) bei Untersuchungen an Ratten feststellte:

Tabelle 6: Halbwertszeit der Vitamin B₆-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Ernährungszustand (JOHANSSON, 1966 b)

gegebene Menge des Vitamin B ₆	Ernährung der Ratte	Halbwertszeit	
		1. Komponente	2. Komponente
20 µg	normal	13 Std.	71 Tage
20 µg	B ₆ -Mangel	21 Std.	110 Tage

Ein weiterer Parameter ist die Art der Vitamin B₆-Aufnahme. JOHANSSON (1966 b) zeigt dies an Hand seiner Untersuchungen an Ratten, deren Ergebnisse im folgenden wiedergegeben ist.

Tabelle 7: Halbwertszeit der Vitamin B₆-Ausscheidung in Abhängigkeit von der Art der Applikation (JOHANSSON, 1966 b)

Vitamin B ₆ - Gabe	Art der Injektion	Halbwertszeit	
		1. Komponente	2. Komponente
1 µg	intraperitoneal	24 - 32 min	80 min
1 µg	intramuskulär	0,3-0,6 Tage	9 Tage

Auch CONTRACTOR und SHANE (1970) fanden, daß bei einer oralen Gabe von 50 mg Vitamin B₆ innerhalb 24 Stunden nur 31 % im Urin ausgeschieden wurde, während bei einer Injektion von 50 mg Vitamin B₆ 39 % davon im Urin festgestellt werden konnte. Bei einer schwangeren Frau ist der Unterschied wesentlich größer; bei oraler Aufnahme werden 27 % am ersten Tag ausgeschieden, bei intravenöser 42 %. Eine orale Vitamin B₆-Gabe wird langsamer ausgeschieden, da durch die Absorption die Vitamin B₆-Menge erst nach und nach (90 % in einer Stunde) in den Körper und zwar zuerst in die Leber gelangt und damit kann Pyridoxol abgebaut oder umgewandelt und eventuell an Enzyme gebunden werden, während eine injizierte Vitamin B₆-Gabe plötzlich in den Körper gelangt und natürlich auch direkt in die Niere und unverändert ausgeschieden wird.

Außerdem sei noch darauf hingewiesen, daß die Retentionskurven, die indirekt durch die Ausscheidung errechnet wurden um 10 % höher liegen, als die direkt gemessenen von COLOMBINI und MC COY (1970). Schenkt man den direkten Messungen mehr Vertrauen, so heißt dies, daß die Ausscheidung um 10 % zu niedrig gemessen wurde. Dies könnte die Ursache in der Meßungenauigkeit haben oder in der Ausscheidung von Vitamin B₆ in einer unbekannten Verbindung.

Da bei extrem großen Gaben von Vitamin B₆ in den ersten Stunden ein Großteil unverändert ausgeschieden wird, ist es auch verständlich, daß eine Hypervitaminose kaum möglich ist (siehe Kapitel IX, 1).

3. Ausscheidung in Abhängigkeit von der aufgenommenen Form von Vitamin B₆

a) Pyridoxal

Die Form von Vitamin B₆, die aufgenommen wird, hat nur bei solchen Mengen einen Einfluß auf die Ausscheidung, die weit über dem Tagesbedarf des Menschen liegen, denn bei 1,6 mg Vitamin B₆/die hat die Form des gegebenen Vitamins keinen Einfluß auf die Ausscheidungsform (KELSAY, 1968).

Wird ein Vitamin B₆-Derivat in großen Mengen dem Menschen gegeben, so ist die mengenmäßige Zusammensetzung der Vitamin B₆-Ausscheidungsformen charakteristisch für jedes aufgenommene Derivat.

Diese Abhängigkeit entdeckte RABINOWITZ (1949), und KELSAY (1968) bestätigt dies. Rabinowitz hat nach Hydrolyse die verschiedenen Derivate Pyridoxal, Pyridoxamin und Pyridoxol mit *Laktobacillus casei*, *Streptococcus faecalis* und *Saccharomyces carlsbergensis* im Urin bestimmt. Die Pyridoxsäure wurde mit Hilfe der fluoro-

metrischen Methode nach Huff und Perlzweig bestimmt.

Wenn 82 mg Pyridoxal-HCL in der Nahrung aufgenommen wird, so kann davon binnen 24 Stunden 52,1 - 57,44 mg im Urin wieder festgestellt werden. Es wurden also 65 - 70 % der aufgenommenen Menge wiedergewonnen.

Die ausgeschiedene Menge teilt sich auf in:

Pyridoxsäure	97 %
Pyridoxal	2,3 - 2,5 %
Pyridoxamin	in Spuren
Pyridoxol	in Spuren

Daraus ist zu entnehmen, daß das aufgenommene Pyridoxal nicht oder wenig in andere Vitamin B₆-Formen umgewandelt wird. Die verhältnismäßig hohe Ausscheidung von Pyridoxal und den hohen Gehalt an Pyridoxsäure, kann man als Bestätigung dafür sehen, daß Pyridoxal das Substrat für die Umwandlung ist.

b) Pyridoxol

Wird dagegen Pyridoxol in der selben Menge (82 mg) gegeben, so werden nur noch 38 - 45 % im Urin wiedergefunden. Nur wenn Pyridoxol verabreicht wird, kann Pyridoxol in größeren Mengen im Urin nachgewiesen werden. Dabei ist der Anteil von Pyridoxsäure nicht so hoch, wie bei

Pyridoxal- und Pyridoxamingaben. Im einzelnen wurde von RABINOWITZ (1949) gefunden:

Pyridoxsäure	69 - 71 %
Pyridoxal	4,4-5,3 %
Pyridoxamin	1,1-1,4 %
Pyridoxol	23 - 25 %

CONTRACTOR und SHANE (1970) fanden bei einer Injektion von 50 mg Vitamin B₆ im Urin von 24 Stunden folgende Vitamin B₆-Menge:

Pyridoxal	0,794 mg/die	= 4,65 %
Pyridoxol	1,77 mg/die	= 10,4 %
Pyridoxsäure	14,5 mg/die	= 85 %
Pyridoxamin	kein Meßergebnis	

Von der aufgenommenen Menge wurden 39 % am ersten Tage wieder ausgeschieden. Auch hier ist der Anteil an Pyridoxal relativ hoch und man kann daraus folgern, daß der Körper Pyridoxol nicht für längere Zeit binden kann.

c. Pyridoxamin

Werden 70 mg Pyridoxamin-HCL einmalig oral aufgenommen, so kann innerhalb von 24 Stunden nur 30 - 31 % der gegebenen Menge im Urin wieder nachgewiesen werden und zwar als

Pyridoxsäure	85	-	90 %
Pyridoxal	4,25	-	6,7 %
Pyridoxamin	4,7	-	8,5 %
Pyridoxol	in Spuren		

Diese Ergebnisse von RABINOWITZ (1949) unterstützen die Vorstellung, daß Pyridoxamin mit geringer Geschwindigkeit in Pyridoxal umgewandelt und im Körper länger gebunden wird, da nur 30 % wiedergewonnen wurde. Dagegen erfolgt die Umwandlung von Pyridoxal in Pyridoxsäure schnell.

VIII. VITAMIN B₆-Gehalt in den verschiedenen Organen

1. Gesamtvitamin B₆-Gehalt

a) Beim Menschen

Die Werte für den Vitamin B₆-Gehalt im Blut sind von STORVICK und PETERS (1964) schon zusammengestellt worden. Um die Streubreite der Werte des Vitamin B₆-Gehaltes zu demonstrieren sind alle Werte in der Tabelle 8 übernommen und durch einige neue Werte ergänzt worden.

Tabelle 9 gibt den Vitamin B₆-Gehalt für Gehirn, Leber, Muskel, Haut, Gefäße, Placenta, Liquor cerebrospinalis, Speichel und Muttermilch an.

b) Bei Ratten

Um die Werte beim Menschen mit denjenigen aus dem Tierreich zu vergleichen, sind noch die Werte bei Ratten angegeben. Von anderen Tierarten wie Meerschweinchen (KARLIN, 1962), Maus (RITCHEY, 1947), Hase (WADA, 1957), Affe (BENSON und Mitarbeiter, 1968) und Hund (BOXER, 1957) finden sich in der Literatur nur Werte, die von einem Autoren und durch eine Bestimmungsmethode gewonnen wurden. Diese Werte sind daher noch nicht zu Vergleichen geeignet. Bei den Ratten ist der Vitamin B₆-Gehalt für Gehirn, Leber, Niere, Muskel, Herz und Milz in der Tabelle 10 angegeben.

Tabelle 8: Vitamin B₆-Gehalt im Blut des Menschen

Präparation	Bestimmungsmethode
0,25 N HCL, 5 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,25 N HCL, 5 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,055 N H ₂ SO ₄ , 1 hr, 20 lb	S. carlsbergensis
0,2 N HCL, 1 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
Hämolysiert und deproteini- siert mit AL ₂ (SO ₄) ₃ und Hitze	S. carlsbergensis
1,0 N HCL, 1 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,2 N HCL, 1 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,055 N H ₂ SO ₄ , 1 hr, 20 lb	S ludwigii
Enzymatische Behandlung mit Aspergillus oryzae	S ludwigii
Clarase	T. pyriformis
Clarase	T. pyriformis
Clarase	T. pyriformis
Enteiweißt mit Hitze in Acetatpuffer, pH 4,6	E. coli
Clarase	T. pyriformis
Clarase	T. pyriformis
1,0 N HCL, 1 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,1 N HCL, 5 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,055 N HCL, 5 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,055 N HCL, 2 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
0,25 N HCL, 5 hr, 15 lb	S. carlsbergensis
Clarase	T. pyriformis
Clarase	T. pyriformis
Clarase	T. pyriformis

Vitamin B₆-Gehalt
($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Autor

6,40 - 8,00	Marquez (1955)
0,59 - 2,55	Cheslock und Mc Cully (1960)
1,6 - 1,9	Marsh und Mitarbeiter (1955)
0,44 - 7,55	Karlin und Dumont (1963)
1,7	Tuszynska und Tautt (1961)
5,0 - 6,5	Jirsak (1963)
0,44- 7,70	Karlin (1962)
2,1 - 4,2	Bass-Shadkhan u. Pevzner (1959)
4,0 - 8,6	Bass-Shadkhan u. Pevzner (1959)
10 - 18	Sobotka und Mitarbeiter (1962)
2,6 - 7,8	Baker und Mitarbeiter (1961)
1,4 - 6,0	Baker und Sobotka (1962)
3,4 (Serum)	Diding und Melander (1961)
2,6 - 4,3 (Serum)	Baker und Mitarbeiter (1961)
1,6 - 4,2 (Serum)	Baker und Sobotka (1962)
4,5 - 6,0 (Serum)	Jirsak (1963)
0,54- 1,51	Baysal und Mitarbeiter (1964)
0,34-2,32	Storvick und Mitarbeiter (1964)
0,70- 0,98	Storvick und Mitarbeiter (1964)
0,35- 1,54	Storvick und Mitarbeiter (1964)
2 - 4,5	Baker und Frank (1966)
3 - 8 (Serum)	Baker und Frank (1966)
1,5 - 3,1 (rote Blut- körperchen)	Baker und Frank (1966)

Tabelle 9: Vitamin B₆-Gehalt in verschiedenen Organen des Menschen

Organ	Präparation	Bestimmungsmethode
Gehirn		S. calrsbergensis T. piriformis T. piriformis
Leber	Clarase	T. piriformis T. piriformis S. carlsbergensis
Muskel	Clarase	T. piriformis
Haut		
Aorta normal	1 N HCL, 2 hr 15 lb	Neurospora sitophilia
Lipid-arterio- sklerotisch	1 N HCL, 2 hr 15 lb	Neurospora sitophilia
Fibroarterio- sklerotisch		Neurospora sitophilia
A Pulmonaris	1 N HCL, 2 hr 15 lb	Neurospora sitophilia
V cava inferior	1 N HCL, 2 hr 15 lb	Neurospora sitophilia
Placenta		S. carlsbergensis
Liquor	Clarase	T. piriformis
Speichel		S. carlsbergensis S. carlsbergensis
Muttermilch		

Vitamin B ₆ -Gehalt ($\mu\text{g/g}$)	Autor
1,7	Klieger (1966)
20 - 25 (Gesamtgehirn)	Baker und Frank (1966)
12 - 17 (graue Rinde)	Baker und Frank (1966)
4 - 12 (Trockengewicht)	Baker und Sobotka (1962)
5 - 20 (Trockengewicht)	Baker und Frank (1966)
2,4	Klieger (1966)
2 - 6	Baker und Frank (1966)
1 (Trockengewicht)	Vilter (1956)
0,311 Frischgewicht	Kheim und Kirk (1967)
0,276 Frischgewicht	Kheim und Kirk (1967)
0,261 Frischgewicht	Kheim und Kirk (1967)
0,390 Frischgewicht	Kheim und Kirk (1967)
0,520 Frischgewicht	Kheim und Kirk (1967)
0,299	Klieger (1966)
Vitamin Gehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
0 - 7,5	Baker und Sobotka (1962)
20	Tower (1956)
1	Bain und Williams (1960)
0,6 (stimuliert)	Dreizen und Mitarbeiter (1968)
60 (nicht stimuliert)	Dreizen und Mitarbeiter (1968)
10	Sauberlich (1964)
1 - 2	Coursin (1964)
1 - 10	Anonymus (1966)

Tabelle 10: Gesamt Vitamin B₆ in der Ratte

Organ	Menge
Leber	8 - 13 $\mu\text{g/g}$ Trockengewebe
	10,6 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	8,6 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	8,67 $\mu\text{g/g}$
Niere	0,58 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	6,36 $\mu\text{g/g}$
Gehirn	4 - 6 $\mu\text{g/g}$ Trockengewebe
	0,39 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	3,37 $\mu\text{g/g}$ Gewebe
Herz	0,58 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	3,38 $\mu\text{g/g}$ Gewebe
Milz	0,152 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
Muskel	0,23 $\mu\text{g/g}$ Frischgewebe
	4,53 $\mu\text{g/g}$ Gewebe

Methode	Autor
T. pyriformis	Baker und Sobotka (1962
S. carlsbergensis	Sheppard und Mc Henry 1946
S. carlsbergensis	Beaton und Mc Henry 1953
Toefer und Lehman	Thiele und Brin 1966
S. cerevisiae	Williams 1941
Toefer und Lehman	Thiele und Brin 1966
T. pyriformis	Baker und Sobotka 1962
S. cerevisiae	Williams 1941
Toefer und Lehman	Thiele und Brin 1966
S. cerevisiae	Williams 1941
Toefer und Lehman	Thiele und Brin 1966
S. cerevisiae	Williams 1941
S. cerevisiae	Williams 1941
Toefer und Lehman	Thiele und Brin 1966

2. Erklärung der unterschiedlichen Werte

a. Verschiedene Bestimmungsmethoden

Noch 1950 schrieben WILLIAM und EAKIN, daß es eine besondere Schwierigkeit ist, Vitamin B₆ im biologischen Material zu bestimmen. Zwar gibt es heute umfangreiche Zusammenstellungen des Vitamin B₆-Gehaltes in natürlichen Produkten (RABINOWITZ und SNELL, 1948) in Früchten und Nüssen (POLANSKY und MURPHY, 1966) und in verschiedenen Nahrungsmitteln (ANONYMUS, 1965), jedoch das Vitamin B₆ im tierischen Körper, das für die Bestimmung meist schwer zugänglich ist und nur in Konzentrationen von μg vorkommt, ist noch nicht ausreichend erforscht. Dies zeigen die stark differierenden Meßergebnisse der verschiedenen Autoren. Aus der Tabelle 8 kann man deutlich sehen, daß die Präparation von Vitamin B₆ im biologischen Material einen erheblichen Einfluß auf das Meßergebnis haben kann. So ist es sehr wesentlich, ob eine 1 N HCL oder eine 0,1 N HCL zur Präparation verwandt wurde und ob sie eine Stunde oder fünf Stunden dauerte. Die unterschiedliche Anordnung der Auftrennungsvorgänge und die verschiedenen Bestimmungsmethoden können eine große Streubreite der Werte bewirken, wie es von STORVICK und PETERS (1964) näher ausgeführt wird. Andererseits kann diese Streubreite auch beeinflußt werden durch die Variationsfähigkeit der Vitamin B₆-Konzentration im Körper.

b. Variationsfähigkeit des vitamin B₆-Gehaltes im Körper

a) Proteingehalt der Nahrung

Da der tierische Körper bis zu einem gewissen Maße vitamin B₆ speichern kann, andererseits bei Vitamin B₆ Mangel dieses Reservoir auf 1/10 vermindert werden kann, gibt der gemessene Vitamin B₆-Gehalt eines Organes zugleich einen Einblick in die Vitamin B₆ Versorgung des Körpers. Wie aus den Kapiteln Verteilung und Ausscheidung zu sehen ist, gibt es einen Wert, den der Körper halten möchte, denn zu viel Vitamin B₆ wird schnell ausgeschieden. Doch gibt es Einflüsse, die eine Erhöhung des Vitamin B₆-Gehaltes in den Organen bewirken.

Der Vitamin B₆-Gehalt in den Organen kann kaum durch große Mengen Vitamin B₆ (oral gegeben) erhöht werden, sondern ist hauptsächlich durch den Proteingehalt der Nahrung in Verbindung mit hohen Vitamin B₆-Gaben zu erreichen, denn CHESLOCK (1958) stellte bei Untersuchungen an Mäusen fest, daß bei proteinreicher Nahrung der Vitamin B₆-Gehalt in der Leber erhöht ist. Dies läßt sich damit erklären, daß der Proteinabbau vorwiegend in der Leber stattfindet; deshalb wird bei proteinreicher Nahrung mehr Vitamin B₆ als Coenzym in der Leber fixiert. Aber diese Erhöhung ist nicht unbegrenzt. Sie kann maximal den doppelten Wert des nor-

malen Gehaltes erreichen, dann jedoch ist es gleichgültig, wieviel Vitamin B₆ und Protein gegeben wird.

β) Art der Aufnahme beim Vitamin B₆-Gehalt im Blut

Im Blut tritt natürlich sofort eine Erhöhung des Vitamin B₆-Gehaltes ein, wenn Vitamin B₆ appliziert wird. Jedoch diese Erhöhung wird sich allmählich wieder dem normalen Wert nähern (siehe Kapitel VI, 2). Es ist daher für die Bestimmung des Blutwertes von Bedeutung, wieviel Stunden nach einer oralen oder wieviel Minuten nach einer intravenösen Vitamin B₆-Applikation der Vitamin B₆-Gehalt im Blut gemessen wird. Da der Vitamin B₆ Gehalt im Blut sehr empfindlich auf Vitamin B₆-Gaben reagiert, unterscheiden sich die Werte für Vitamin B₆ im Blut sehr erheblich.

γ) Große Mengen aufgenommenen Vitamin B₆

Bei extrem hohen Gaben von Vitamin B₆ ist auch eine Erhöhung des Vitamin B₆-Gehaltes im Liquor cerebrospinalis möglich. Der stark überhöhte Wert des Vitamin B₆ Gehaltes im Liquor cerebrospinalis bei TOWER (1966) ist so zu erklären: Der Patient, dessen Rückenmarksflüssigkeit untersucht wurde, stand schon sechs Tage unter einer Vitamin B₆-Behandlung. Der Patient nahm täglich 300 mg Vitamin B₆ auf (zum Vergleich: normale tägliche Aufnahme 1,5 - 2,5 mg Vitamin B₆).

Nach sechs Tagen fanden sich im Liquor cerebrospinalis:

	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
Pyridoxal-5-P	4
Pyridoxal	3
Pyridoxol	13
Pyridoxamin	-

Der hohe Gehalt an Pyridoxol zeigt, daß Vitamin B₆ hauptsächlich noch in der aufgenommenen Form vorhanden ist und noch nicht in die biologisch aktive Form des Pyridoxal und des Pyridoxal-5-P umgewandelt werden konnte. Es ist also möglich, daß durch hohe Vitamin B₆-Gaben auch der Vitamin B₆-Gehalt des Liquor cerebrospinalis beeinflusst werden kann. Jedoch der Vitamin B₆-Gehalt steigt nicht proportional der aufgenommenen Vitamin B₆-Menge, denn steigt die Vitamin B₆-Aufnahme um das 150-fache, so erhöht sich der Vitamin B₆-Gehalt im Liquor cerebrospinalis nur um das 20-fache (BAIN und WILLIAMS, 1960).

5) Chlorpromazin

Eine Erhöhung des Vitamin B₆-Gehaltes im Gehirn kann durch Chlorpromazin bewirkt werden. Dabei wird Pyridoxal-5-P gespeichert, und damit die Decarboxylasen im Gehirn aktiviert. Jedoch tritt als Nebenerscheinung bei Ratten Hypothermia auf. Fehlt diese Erscheinung, so kann auch keine Aktivierung

der Decarboxylasen festgestellt werden, und damit ist anzunehmen, daß auch kein Pyridoxal-5-P gespeichert ist. GEY und BURKARD (1969) konnten im Rattengehirn 1 - 6 Stunden nach Gaben von 10 mg/kg Körpergewicht Chlorpromazin eine Erhöhung von 40 % des Pyridoxal-5-P Gehaltes feststellen. Da diese Speicherung in engem Zusammenhang mit der Decarboxylierung von Aminosäuren steht, wird diese Speicherung nur im Gehirn, nicht aber im Liquor cerebrospinalis zu finden sein. Untersuchungen beim Menschen sind auf diesem Gebiet noch nicht gemacht worden.

ε) Zu geringe Mengen Vitamin B₆ bei der Ernährung

Häufiger jedoch wird der Vitamin B₆-Gehalt in den Organen erniedrigt sein. Durch zu geringe Vitamin B₆-Aufnahme kommt es zu einer Verminderung des Vitamin B₆-Gehaltes in den Organen (THIELE und BRIN, 1966). Am schnellsten zeigt sich dies im Blut. So konnte VILTER (1956) zeigen, daß bei Mangelernährung der Vitamin B₆-Gehalt im Blut auf 1/10 des Ausgangswertes fiel und CHESLOCK und MC CULLY (1960) konnten nach 28 Tagen mit 0,5 mg/Tag Vitamin B₆ kein Vitamin B₆ im Blut mehr feststellen. Aber auch die übrigen Organe reagieren auf Vitamin B₆-Mangel. So haben LYON und Mitarbeiter (1962) bei Mäusen mit extremen Vitamin B₆-Mangel eine Abnahme des Vitamin B₆-Wertes um 40 % in der Leber festgestellt. Im Gehirn fiel der Vitamin B₆-Gehalt nur ge-

ring ab, denn Pyridoxamin-5-P blieb konstant, nur Pyridoxal-5-P nahm ab.

5) Pathologische Prozesse

Der Vitamin B₆-Gehalt kann auch vermindert sein durch Alkoholismus, Leberzirrhose und bei Fettleber (BAKER, 1966). Da nun einerseits die Bestimmung des Vitamin B₆-Gehaltes durch die Präparation und Bestimmungsmethode beeinflusst wird, andererseits durch Nahrung, und pathologische Prozesse des Körpers verändert werden kann, gibt das Meßergebnis nur an, in welcher Größenordnung der Vitamin B₆-Gehalt liegt. Diese Werte sind nicht als exakte Durchschnittswerte zu betrachten.

IX. B₆-VITAMINOSEN

1. Hypervitaminose

a) Letaldosis bei Tieren

Bei normaler Nahrungsaufnahme ist sowohl beim Menschen wie beim Tier keine Vitamin B₆-Hypervitaminose zu erwarten. Es haben jedoch Untersuchungen gezeigt, daß man von einer Toxizität bei extrem hohen Dosen sprechen kann. Die Toxizität der natürlich vorkommenden Vitamin B₆-Formen und der Pyridoxsäure ist abhängig von der Art der Applikation, denn intravenös verabreicht führen bereits geringe Mengen zum Tod, als bei subcutaner oder oraler Verabreichung. Dies ist leicht verständlich, denn bei intravenösen Gaben wird der Körper sofort mit der gesamten Menge konfrontiert, während er bei subkutaner oder oraler Gabe die Vitamin B₆-Menge erst nach und nach absorbiert und diese allmählich in die Blutbahn und damit in den Körper gelangt.

So stellte WILLIAMS (1950) fest, daß bei oralen Gaben von 4g/kg Körpergewicht bei Ratten nach 36 - 72 Stunden der Tod eintrat. Bei subcutaner Applikation traten bei einer Menge von 3,1 g/kg Körpergewicht Krämpfe auf, die zum Tode führten.

BERSIN (1966) jedoch schreibt, daß bei intravenös verabreichtem Vitamin B₆ der Tod bei einer Ratte schon bei einem Wert von 183 mg/kg Körpergewicht eintrat. Bei einer

Maus führte die Menge von 429 mg/kg Körpergewicht, intravenös gegeben, zum Tod.

CHEMNITIUS und GEBHARD (1963) fanden bei der Maus eine Letaldosis bei subkutaner Applikation von 2420 mg/kg Körpergewicht, bei intravenöser Applikation von 866 mg/kg Körpergewicht. Der Exitus erfolgte in Seitlage unter dyspnoeischer Erscheinung. Die toxische Wirkung von Vitamin B₆ wird durch Vitamin B₁₂ am meisten verstärkt bei einem Mischungsverhältnis von B₆/B₁₂ wie 500/1.

b. Erscheinungsbild der Vitamin B₆-Hypervitaminose

Die Auswirkungen von hohen Dosen Vitamin B₆ sind hauptsächlich zentralen Ursprungs: Paralyse, Tachypnoe, eine Periode, auf die Krämpfe folgen können, Ataxie und Schwäche. Mikroskopisch ist nach langer Behandlung mit hohen Dosen, nämlich 2 - 6 g Vitamin B₆/die bei Hunden eine Degeneration der Hinterhornzellen des Rückenmarks nachzuweisen. Die Myelinscheiden und die Oligodendroglia waren vergrößert und Fettzellen bildeten sich (ANTOPOL, 1942). FERRARO und ROIZIN (1942) fanden ein ähnliches, pathologisch verändertes Bild im Gehirn einer Katze, jedoch diese Veränderungen wurden durch Vitamin B₆-Mangel erzeugt. Daraus ist zu sehen, daß die Erscheinungen der Vitamin B₆-Hypervitaminose sehr der des Vitamin B₆-mangels ähnelt. Dies ist vielleicht mit der Beobachtung von BAIN und

WILLIAMS (1960) bei Mäusen zu erklären, daß hohe Gaben von Pyridoxal und Pyridoxamin, subkutan verabreicht, einen verminderten Pyridoxal-5-P Gehalt im Gehirn erzeugen. Es wird vermutet, daß es sich um eine Substrathemmung handelt.

Es besteht auch noch ein Unterschied in der Toxizität der verschiedenen Vitamin B₆ Formen. Pyridoxal ist zwei bis fünffach toxischer als Pyridoxsäure oder Pyridoxol (HOLTZ und PALM, 1964)

Von Hypervitaminosen ist beim Menschen nichts bekannt. Bei Dosierungen von 900 bis 1500 mg/die intravenös oder intramuskulär während einer 4 - 6 wöchigen Behandlung bei Parkinsonscher Krankheit wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (KLAPETEK, 1970).

Selbst bei intravenöser Infusion von 10 g Vitamin B₆ bei einer Isoniazidtherapie konnte keine Toxizität des Vitamin B₆ festgestellt werden (KATZ und JOBIN, 1970).

Nur PEDERSON (1966) berichtet von einer allergischen Reaktion bei Vitamin B₆-Gaben. Der Patient war schon vorher allergisch gegen Vitamin B₁. Zu Beginn der Vitamin B₆-Behandlung (25 mg Pyridoxin-HCL, zwei mal wöchentlich) zeigte sich keine Reaktion. Erst nach 2 Monaten traten Rötung, Tachykardie und stark schmerzhaftes Ohrenklingen auf.

All dies deutet darauf hin, daß Vitamin B₆ eine Substanz mit einer sehr geringen Toxizität ist, verglichen mit anderen Vitaminen des B-Komplexes, wie Thiamin, Riboflavin und Nikotinsäure.

2. Hypovitaminose

a) Ursache

α) Zu geringe Aufnahme

Obwohl reichlich Vitamin B₆ in der Nahrung zu finden ist, so kann es doch zu Mangelercheinungen kommen. Wenn zum Beispiel der Proteingehalt in der Nahrung stark erhöht ist, insbesondere dann, wenn das Protein reich an schwefelhaltigen Aminosäuren ist (CERECEDO und De RENZO, 1950), so kann es zu Vitamin B₆-Mangel kommen, ohne daß klinische Zeichen darauf hindeuten. Ein latenter Mangel kann beim Menschen frühestens 1 - 2 Wochen nach Mangelernährung mit Hilfe eines Tryptophanbelastungstest erkannt werden (VINYARD und Mitarb., 1967). Dabei werden 2 g, 5 g oder 10 g DL Tryptophan gegeben, und die Menge der Zwischenprodukte wird im Urin bestimmt, die wegen Vitamin B₆-Mangel nicht weiter abgebaut werden können. Dies sind Xanthurensäure, Kynurenin, Hydroxykynurenin und die Kynurensäure (COON und NAGLER, 1969; YESS, 1964). Es genügt meist die Höhe der Xanthurensäure im Urin zu be-

stimmen. Liegt der Wert über 50 mg/24 Std. (VILTER, 1955), so kann daraus geschlossen werden, daß Vitamin B₆-Mangel vorliegt. Die Ausscheidung ist jedoch nicht direkt proportional dem Mangelzustand. An der Höhe der Xanthurensäureausscheidung kann also nicht das Ausmaß des Mangels festgestellt werden.

B) Schwangerschaft

Mangelercheinungen können vor allem bei Schwangerschaft auftreten (ZIEGLER und Mitarb., 1969), denn das Vitamin B₆ des mütterlichen Organismus wird aktiv in den Foetus transportiert (WACHSTEIN, 1964). Bei einem Säugling kann dann Mangel entstehen, wenn der Vitamin B₆-Gehalt der Muttermilch zu gering ist, oder der Vitamin B₆-Gehalt der Nahrungsmittel durch Sterilisierung, Bestrahlung oder Konservierung zerstört wurde.

γ) Einnahme von östrogen- und progesteronhaltigen Medikamenten

Auch die tägliche Aufnahme von östrogen- und progesteronhaltigen Medikamenten, wie orale Kontrazeptiva, bewirken Vitamin B₆-Mangel, wie der Tryptophanbelastungstest zeigt (ALY, 1971).

6) Enzymstörungen

Enzymstörungen können auch Vitamin B₆-Mangel bewirken. Die Mangelsymptome können durch starke Erhöhung des Substrates, nämlich Pyridoxal-5-P, beseitigt werden (TADAK, 1967). Bei solchen Erkrankungen muß eine große Menge von 50 - 300 mg täglich aufgenommen werden, um Vitamin B - Mangelercheinungen, wie epileptiforme Krämpfe zu verhindern. Meist ist auch eine geistige Retardierung dieser Patienten festzustellen.

b) Erscheinung von Vitamin B₆-Mangel

a) Durch Fehlen von Vitamin B₆

Es ist fast schwierig beim Menschen klinisch erkennbare Mangelsymptome zu studieren, denn bisher wurde nur bei Säuglingen und bei jungen Männern ein Vitamin B₆-Mangel durch die Ernährung erreicht. Die Mangelercheinungen, von den Krämpfen bei Säuglingen abgesehen, sind nicht sehr ausgeprägt, da der Körper ein gewisses Reservoir von Vitamin B₆ besitzt. Der Vitamin B₆-Mangel zeigt sich in verminderter Ausscheidung von Vitamin B₆-Ausscheidungsprodukten und einer erhöhten Ausscheidung von Xanturensäure und Oxalsäure (VINYARD, 1967). Der Vitamin B₆-Gehalt im Blut war nach 25 Tagen so stark gesunken, daß kein Vitamin B₆ mehr nachzuweisen

war (BAYSAL und Mitarbeiter 1966). Äußerlich sind nur nach langem Vitamin B₆-Mangel festzustellen: seborrhoische Dermatitis in Nasen-Augen-Mund-Bereich, Erosionen der Mundschleimhaut und der Mundregion, Glossitis, periphere Neuritis, Sensibilitätsstörungen, Lympho- und Eosinopenie.

Bei Tieren konnten diese Erscheinungen besser untersucht werden. So hat sich bei Ratten mit zweiwöchiger Mangel- diät der Gehalt von Cystation und Methionin im Gehirn auf das Doppelte des normalen Wertes erhöht, während γ -Aminobuttersäure im Gehirn signifikant vermindert war. Nach vier Wochen war im Gehirn der Alanin-Gehalt vermindert, der Harnstoffgehalt erhöht (TEWS, 1969). Bei diesen Tieren war verzögertes Wachstum und verminderter Appetit festzustellen. Ratten und Kaninchen zeigten an der Haut Schuppenbildung, Hautverdickung an den Ohren, starke Entzündungen und Krustenbildungen an Nase, Pfoten und Schwanz. Beim Schwein entdeckte man ein rauhes Haarkleid, Sehstörungen und fettige Infiltration der Leber. Bei fast allen Tieren traten Gehörstörungen, Ataxie, gesteigerte Erregbarkeit, epileptiforme Krämpfe, Paresen, allgemeine Schwäche und Demyelinisierung peripherer Nerven auf. Meist kommt es auch zu einer mikrocytären, hypochromen Anämie. Sogar Magengeschwüre wurden beim Huhn festgestellt (ANONYMUS, 1970 c).

β) Auswirkungen von Antivitamin-Gaben

Durch Vitamin B₆-Mangel werden nicht alle Enzymsysteme, an denen Pyridoxal-5-P beteiligt ist, gleichmäßig gestört. Es gibt Systeme die sehr empfindlich auf Mangel reagieren, zum Beispiel die Hydroxykynureninase beim Tryptophanstoffwechsel, andere wiederum sind widerstandsfähiger gegenüber Vitamin B₆-Mangel, zum Beispiel die Transaminasen (WISS und WEBSTER, 1964). Die Erscheinungen, die durch Antivitamine erzeugt werden, können sich daher von den normalen Mangelsymptomen unterscheiden, da diese durch Blockierung der Bindungsstellen für Vitamin B₆ andere Enzymsysteme stören.

Die Mangelercheinungen treten sehr schnell und sehr intensiv bei Gaben von Antivitaminen auf, dabei würde die im Körper befindliche Vitamin B₆-Menge ausreichen um alle entsprechenden biochemischen Prozesse zu katalysieren. Durch das Antivitamin kann der Körper das Vitamin B₆ nicht mehr binden und so erhöht sich die Ausscheidung von Vitamin B₆ um 5 - 11 % (YONEZAWA und Mitarb., 1964). Zu diesen Hemmstoffen gehören Desoxypyridoxin (VAUGHAN, 1966), Penicillamin (TU, 1965; CAPPS, 1968), Cycloserin und Hydrazone. VILTER (1954) untersuchte bei 50 Patienten die Wirkung von Desoxypyridoxin und stellte Erscheinungen fest wie Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen, Stomatitis, Krämpfe, pellagraartige Dermatitis mit Überpigmentierung

und Abschuppung, Erythem, Glossitis, Gewichtsverlust und Schwäche. Bei der Behandlung mit einem Hydrazon, dem Tuberculostatikum Isonikotinsäurehydrazid (INH), wurden auch Somnolens, Verwirrungssyndrome mit motorischer Unruhe, manische Züge, Desorientiertheit und vor allem bei Kindern Krämpfe beobachtet. CRAMER (1962) konnte auch noch Parästhesien an Händen und Füßen beobachten, außerdem schlechte Frakturheilung. Diese Erscheinungen konnten mit hohen Vitamin B₆-Gaben beseitigt werden.

Bei Tieren fand man vor allem Polyneuritiden und eine Erniedrigung der Schwelle für Elektroschocks, denn akustische wie optische Reize konnten bei manchen Mausstämmen Krämpfe auslösen.

YONEZAWA und Mitarb. (1969) stellten im Tierversuch bei Gaben von 150 mg INH/kg Körpergewicht Krämpfe fest, die zum Tode führten. GAMMON und KING (1954) beobachteten Degenerationen der Hinterhornzellen, der Ganglien und der Rückenmarksstränge. TEWS (1969) fand bei Hunden nach Injektion von Thiosemicarbazid schon nach 43 - 87 Minuten Krämpfe. Die Untersuchung des Gehirns während dieser Krämpfe ergab eine Verminderung des γ -Aminobuttersäuregehalts und eine Erhöhung des Gehalts an Amoniak, an Alanin, Laktat und an Tyrosin.

Diese Versuche zeigen, daß der Gehirnstoffwechsel besonders schnell und heftig auf eine Verminderung des Vitamin B₆-Gehaltes oder auf eine Blockierung der Vitamin B₆-Wirkung reagiert. Bei länger andauernden Versuchen treten auch noch Veränderungen im Gefäßsystem auf.

GREENBERG (1964) fand bei Affen noch arteriosklerotisch veränderte Gefäße, was auch bei Ratten und bei Hasen festgestellt werden konnte. Für den Menschen dürfte dies keine Bedeutung haben, denn der Vitamin B₆-Gehalt bei arteriosklerotischen Gefäßen und bei unveränderten Gefäßen unterschied sich nicht signifikant. (KHEIM und KIRK, 1967).

GREENBERG konnte bei Affen weiter beobachten, daß die Zähne im Frontzahnbereich hypoplastisch und sehr kariesanfällig waren. Außerdem konnte eine akute chronische Gingivitis und eine Atrophie des Alveolarknochens beobachtet werden.

Obwohl die Mangelercheinungen sowohl für Mensch wie für Tier keine große Bedeutung haben, so versucht man dennoch durch das Studium der Mangelercheinungen etwas mehr Einblick in die Stoffwechselvorgänge von Vitamin B₆ zu bekommen.

X. VERWENDUNG VON VITAMIN B₆ IN DER MEDIZIN

1. Indikation

a) Bei Vitamin B₆-Mangel

Vitamin B₆ wird gegeben um Vitamin B₆-Mangelsymptome zu beseitigen oder zu verhindern z.B. bei Behandlung mit dem Tuberculostatikum INH oder mit Cycloserin, oder anderen Antivitaminen, wie Penicillamin, Desoxypyridoxin.

b) Bei zentralbedingten Erregungszuständen:

Krämpfen der Säuglinge

Emesis

Alkoholintoxikation

Epilepsie

Kinetosen

Paralysis agitans

Parkinsonismus

Tremorzuständen

Choreatischen Zuständen

Motorischer Unruhe

Encephalitis

c) Bei neurologischen Krankheitsbildern

Amyotrophischer Lateralsklerose

Poliomyelitis

Multipler Sklerose

Dystrophia musculorum progressiva

Myasthenie

Peripheren Neuritiden

Opticus-Neuritis

Postekklaptischer Quadroplegie

Pseudohypertrophischer Muskeldystrophie

Früh- infantiler diffuser Hirnsklerose

Kindlicher Enzephalopathien

Chorea minor

Tabak- Alkohol- Amblyobie

Extrapyramidalen Störungen bei Encephaliden

Hemiplegien

Little'scher Krankheit

d) Bei Dermatologischen Krankheitsbildern

Histamin-Allergien

Seborrhoischem Ekzem

Chronische Urticaria

Stomatitis aphthosa

Erythematodes

Akne

Haarausfall

Toxischen Exanthemen

Akrodynie

Lichtdermatosen

Röntgenulcus

Chloasma

Lichen ruber planus

e) Bei Krankheitsbildern aus der inneren Medizin

Habitueller Obstipation

Hypochtome

Strahlenintoxikation

Glycosid-refraktärer Herzinsuffizienz

Kollaps und Schockzuständen

An- bzw. Subacidität des Magensaftes

Mikrocytärer normochromer Anämie

Agranulozytose

Toxischer Aleukie

Granulocytopenie

Knochenmarksschädigung nach Röntgenbestrahlung

Lymphosarkom

Eiweiß-Stoffwechselstörung

Myocardinfarkt

Menorrhagien

Metrorrhagien

Zahnkaries

Kapillarpermeabilitätsstörungen

Arteriosklerose

Insulinhyperglykämie

(nach CHEMNITIUS und GEBHARD, 1963)

2. Dosierung

Die Firma la Roche (ANONYMUS, 1970 c) empfiehlt eine Dosierung:

a) oral

bei neurologischen Krankheitsbildern 300 mg/die

bei leichten Fällen 40 - 80 mg/die bei Kindern

80 -120 mg/die bei Erwachsenen

b) parenteral

3 x wöchentlich bis täglich bei:

Kindern 50 - 100 mg

Erwachsenen 100 - 300 mg

c) Intravenös

bei schweren Fällen des Morbus Parkinson

900 - 1200 mg/die (KLAPETEK, 1970)

bei Isoniacidbehandlung bis zu 10 g Vitamin B₆

Gewichtsverhältnis von INH zu B₆ 1:1

(KATZ und JOBIN, 1970)

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin B₆ ist an vielen biologischen Prozessen beteiligt und zwar hauptsächlich im Proteinstoffwechsel, aber auch im Fettsäure-, Kohlensäure- und Mineralstoffwechsel. Um Vitamin B₆-Mangel zu vermeiden sollen täglich 1,5 - 2,5 mg aufgenommen werden. Dieser Wert wird bei durchschnittlicher Ernährung immer erreicht. Er kann aber beeinflußt werden durch den Proteingehalt der Nahrung, durch das Alter des Menschen, durch Stress, Infektionskrankheiten, Enzymdefekte, Leberstörungen, Schwangerschaft, durch regelmäßige Einnahme von Ovulationshemmern, und durch die Behandlung mit dem Tuberkulostatikum INH und anderen Antivitaminen wie Penicillamin, Desoxypyridoxin, Cycloserin und Hydrazone. Das Vitamin B₆ kann oral, parenteral und durch Absorption durch die Haut z.B. aus Kosmetika, aufgenommen werden. Es gelangt dann in die Blutbahn und wird in die Leber transportiert. Dort wird das Vitamin B₆ in die biologisch aktive Form nämlich Pyridoxal-5-P umgewandelt. Wird eine größere Menge Vitamin B₆ aufgenommen, so steigt der Vitamin B₆-Gehalt nach wenigen Minuten in allen Organen an, mit Ausnahme des Gehirns. Der größte Teil des aufgenommenen Vitamin B₆ ist in der Leber wieder zu finden und der geringste Teil im Gehirn. Nach sieben Tagen konnte nur noch 1,4 % der injizierten Menge in Leber und im restlichen Körper (Knochen, Bindegewebe und

Muskeln) bei Mäusen festgestellt werden (DAHLKVIST, 1969), wovon $\frac{3}{4}$ im restlichen Körper und $\frac{1}{10}$ in der Leber zu finden waren. Der Körper stellt somit das Reservoir für Vitamin B₆ dar. Nur wenig Vitamin B₆ scheint bei großen Vitamin B₆-Gaben durch die Blut-Liquor-Schranke in das Gehirn zu gelangen, wenn der Vitamin B₆-Bedarf gedeckt ist. Wird eine größere Menge Vitamin B₆ aufgenommen, so erfolgt am ersten Tag schon eine Ausscheidung von 80 - 90 % der aufgenommenen Menge. Die normalen Ausscheidungsformen sind die Vitamin B₆-Derivate Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxamin und Pyridoxsäure. Das Verhältnis von Vitamin B₆ und der Pyridoxsäure im Urin wird durch die Menge des aufgenommenen Vitamins bestimmt.

Eine große Streubreite weisen die Werte vom Vitamin B₆-Gehalt in den Organen vom Menschen und der Ratte auf. Dies ist einerseits durch die unterschiedlichen Auftrennungsverfahren und Bestimmungsmethoden bedingt, andererseits auch durch die Variationsfähigkeit des Vitamin B₆-Gehalt in den Organen. So wird der Vitamin B₆-Gehalt erniedrigt durch zu geringe Vitamin B₆-Aufnahme und durch pathologische Prozesse wie Alkoholismus, Leberzirrhose und Fettleber. Andererseits kann der Vitamin B₆-Gehalt in den Organen erhöht werden durch Vitamin B₆-Aufnahme mit proteinreicher Nahrung, durch Chlorpromazin und durch große Mengen von Vitamin B₆. So kann der Vitamin B₆-Ge-

halt im Gehirn bei einer Vitamin B₆-Behandlung um das 10 - 20 fache steigen.

Von einer Hypervitaminose oder von einer Toxizität von Vitamin B₆ kann beim Menschen nicht gesprochen werden. Außer den von PEDERSON (1966) beschriebenen Fall ist auch nichts über eine Allergie bekannt. Eine Hypovitaminose kann nur dann entstehen, wenn durch besondere Umstände der Vitamin B₆-Bedarf erhöht ist.

Vitamin B₆ wird nicht nur zur Vermeidung von Vitamin B₆-Mangel gegeben, sondern auch bei neurologischen und dermatologischen Krankheitsbildern und Erkrankungen aus der inneren Medizin mit Erfolg angewandt.

XI. LITERATUR-VERZEICHNIS

1. ALY, H.E., DONALD, E.A., SIMPSON, M.H.W.
Oral contraceptives and Vitamin B₆ metabolism.
Amer. J. Clin. Nutr. 24, 297 (1971)
2. ANONYMUS
Vitamin B₆ components in various foods.
Nutr. Rev. 23, 78 (1965)
3. ANONYMUS
Vitamin B₆ requirements in man.
Pediatrics 38, 1068 (1966)
4. ANONYMUS
Nomenclature for vitamins B₆ and related
compounds.
Biochem. J. 119, 1 (1970) a
5. ANONYMUS
Nomenclature of B₆ vitamins and related
compounds.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 351, 1165 (1970) b
6. ANONYMUS
Vitamin-compendium.
F. Hofmann-La Roche & Co AG Basel (1970) c
7. ANTOPOL, W. und TARLOV, I.M.
Experimental study of the effects produced
by large doses of Vitamin B₆.
J. Neuropath. and Exper. Neurol. 1, 30 (1942)

8. BAIN, J.A. und WILLIAMS, H.L.
Concentrations of B₆ Vitamers in tissues
and tissue fluids.
In: Inhibitions in the Nervous System and
γ-Aminobutyric Acid.
ed. by. E. Roberts, pp. 275 (1960)
Pergamon Press - New York
9. BAIN, M.C., STEWART, J.S. und BOOTH, C.C.
The absorption of tritium labeled Pyridoxine
in rat and in man.
Strahlentherapie 53, 475 (1963)
10. BAKER, E.M., CANHAM, J.E., NUNES, W.T.
SAUBERLICH, H.E., MC DOWELL, M.E.
Vitamin B₆ requirement for adult man.
Amer. J. Clin. Nutr. 15, 59 (1964)
11. BAKER, H., FRANK, O., NING, M., GELLENE, R.A.
HUNTER, S.H., LEVY, C.M.
A protozoological method of detecting clinical
Vitamin B₆ deficiency.
Amer. J. Clin. Nutr. 18, 123 (1966)
12. BAKER, H., FRANK, O., PASHER, I., SOBOTKA, H.
HUNTER, S.H.
Vitamin-levels in blood and serum.
Nature 191, 78 (1961)
13. BAKER, H. und SOBOTKA, H.
Microbiological assay methods for vitamins.
Advances Clin. Chem. 5, 173 (1962)

14. BAYSAL, A., JOHNSON, B.A., LINKSWILLER, H.
Vitamin B₆ depletion in man.
J. Nutr. 89, 19 (1966)
15. BAYSAL, A., JOHNSON, B.A., YESS, N., LINKSWILLER, H.
Vitamin B₆ depetion in man.
Fed. Proc. 23, 137 (1964)
16. BEATON, G.H. und MC HENRY, E.W.
Vitamin B₆ levels in rat tissues.
Brit. J. Nutr. 7, 357 (1953)
17. BECKER, K., HOYER, S.
Brain metabolism studies under the treatment
with pyridoxine.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 188, 200 (1966)
18. BENSON, E.M., PETERS, J.M., EDWARDS, M.R.,
MALLINOW, M.R., STORVICK, C.A.
Vitamin B₆ in blood urine and liver of monkeys .
J. Nutr. 96, 83 (1968)
19. BERNETT, G.E., PEARSON, W.N.
The metabolism of ¹⁴C-pyridoxine by the rat.
Fed. Pro. 27, 553 (1968)
20. BERSIN, T.
Biochemieder Vitamine.
Acad. Verlag. Ges. 1966 - Frankfurt a.M.
21. BIRCH, T.W.
The relation between Vitamin B₆ and the unsaturated
fatty acid factor.
J. Biol. Chem. 124, 775 (1938)

22. BOOTH, C.C. und BRAIN, M.C.
The absorption of tritium-labeled pyridoxine hydrochloride in the rat.
J. Physiol. 164, 282 (1963)

23. BOXER, G.E., PRUSS, M.P., GOODHART, R.S.
Pyridoxal-5-phosphoric acid in the whole blood and isolated leukocytes of man and animals.
J. Nutr. 63, 623 (1957)

24. BURG, R.W.
The Catabolism of Vitamin B₆.
Methods in Enzymology, Vitamins and Coenzymes Part A. Volume XVIII Ed Mc Cormik, D.B. and Wright L.D.
Academic Press (1970) - New York

25. CANHAM, J.E., BAKER, M.E., HARDING, R.S.
SAUBERLICH, H.E., PLOUGH, J.C.
Dietary protein- its relationship to vitamin B₆ requirements and function.
Ann NY Acad. Sci. 166, 16 (1969)

26. CAPPS, J.C., MEDLER, E.M., JAKOPS, L.W.
Effects on orally administered N-acetyl-h-cystein and N-acetyl-DL- Penicilamine on Vitamin B₆ availability and copper excretion in the rat.
Amer. J. Clin. Nutr. 21, 715 (1968)

27. CERECEDO, L.K., DE RENZO, E.C.
Protein intake and Vitamin B₆ deficiency in rat.
Arch. Biochem. 29, 273 (1950)

28. CHEMNITIUS, K.H., GEBHARD, J.
Zur Pharmakodynamie der Vitamine B₆ und B₁₂.
Z. Vitamin Hormon Fermentforsch. 12, 333 (1962/63)
29. CHESLOCK, K.E.
The influence of diet upon tissue concentration
of Vitamin B₆.
J. Nutr. 65, 53 (1958)
30. CHESLOCK, K.E., MC CULLY, M.T.
Response of human beings to a low-vitamin B₆
diet.
J. Nutr. 70, 507 (1960)
31. CIOC, M., VON SCHILLING, B.
Changes in muscular tissue produced by injektion
of some know drugs.
Toxic. Appl. Pharmacol. 7, 179 (1965)
32. COLOMBINI, C.E., MC COY, E.E.
Vitamin B₆ metabolism. The utilization of
¹⁴C-pyridoxine by normal mouse.
Biochem. 9, 533 (1970)
33. CONTRACTOR, S.F., SHANE, B.S.
Estimation of Vitamin B₆ compounds in human
blood and urine.
Clin. Chem. Acta 21, 71 (1968)
34. CONTRACTOR, S.F., SHANE, B.S.
Blood and urine levels of vitamin B₆ in the
mother and fetus before and after loading
of the mother with vitamin B₆.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 635 (1970)

35. COON, W.W., NAGLER, E.
The tryptophan load as a test for pyridoxine deficiency in hospitalized patients.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 30 (1969)
36. COURSIN, D.B.
Vitamin B₆ metabolism in infants and children
Vitamins Hormons (NY) 22, 755 (1964)
37. COX, S.H., MURRAY, A., BOONE, J.U.
Metabolism of tritium-labeled pyridoxine in rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 242 (1962)
38. CRAMER, H. BINET, J.L.
B₆ avitaminosis and the nervous system.
Ärztl. Forsch. 16, 53 (1962)
39. DAHLKVIST, G., LINDSTEDT, S. TISELIUS, H.G.
Studies on the distribution and elimination of 3-H⁸-pyridoxine in mice.
Acta Physiol. Scand. 75, 427 (1969)
40. DEMPSEY, W.B.
Evidence that 3-phosphoserine may be a precursor of Vitamin B₆ in *Escherichia coli*.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 89 (1969)
41. DIDING, N.A., MELANDER, S.E.
Serum vitamin B₆ levels in normal and toxemic pregnancy.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 40, 252 (1961)

42. DONALD, E.A., FERGUSON, R.F.
A micro method for determination of pyridoxal-P
in leucocytes and liver.
Anal. Biochem. 7, 335 (1964)

43. DREIZEN, S., GOODRICH, J.S., STERN, M.H.
Pyridoxine and acid formation in human saliva.
Int. Z. Vitaminforsch. 38, 210 (1968)

44. FERRARO, A. ROIZIN, L.
Cerebral histologic changes in acute experimental
inanition in cats.
J. Neuropath. and Exper. Neurol. 1, 21 (1942)

45. FORST, A.W.
Abwehrreaktionen
In: Physiologische Chemie II/2 d
Herausg. B. Flaschenträger u. E. Lehnartz,
Springer Verlag Berlin, Heidelber, New.York 1966

46. GALLINI, S.
Pyridoxal phosphate determination in isolated
leucocytes and tissue by E. coli Apotryptophanase.
Anal. Biochem. 13, 19 (1965)

47. GAMMON, G.D., KING, G.
Review of recent evidence on role of pyridoxine
in human nutrition.
Tr. Am. Neurol. A. 79, 95 (1954)

48. GENTZ, J. HAMFELT, A.
Vitamin B₆ metabolism in pyridoxine depency with
seizures.
Acta Paediat. Scand. 56, 17 (1967)

49. GEY, K.F., BURKARD
Chlorpromazine- induced accumulation of
pyridoxal-5-phosphate and activation of.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 213 (1969)

50. GOODWIN, T.W.
Vitamin B₆ and Related Compounds.
In: The biosynthesis of vitamins and related
compounds.
Academic Press London, New York (1963)

51. GREENBERG, L.D.
Arteriosclerotic, dental and hepatic lesions in
pyridoxine-deficient monkeys.
Vitamins Hormons (NY) 22, 677 (1964)

52. GREENBERG, L.D., PENG, C.T.
Metabolism of tritium labeled pyridoxine in
the monkey.
Fed. Proc. Abst. 24, 625 (1965)

53. HAMFELT, A.
A method of determining pyridoxal phosphate
in blood by decarboxylation of l-tyrosine ¹⁴C.
Clin. Chim. Acta 7, 746 (1962)

54. HOLTZ, P., PALM, D.
Pharmacological aspects of vitamin B₆.
Pharmacol. Rev. 16, 113 (1964)

55. HILL, R.E., GUPTA, R.N. ROWELL, F.J.
SPENSER, I.D.
Biosynthesis of pyridoxine.
J. Amer. Chem. Soc. 93, 518 (1971)

56. HINES, J.D., LOVE, D.S.
Determination of serum and blood pyridoxal phosphate concentrations with purified rabbit skeletal muscle apophosphorylase b.
J. Lab. Clin. Med. 73, 343 (1969)
57. HURWITZ, J.
Inhibition studies on aldehydoxidase.
J. Biol. Chem. 212, 757 (1955)
58. JIRSAK, J.
Determination of pyridoxine and pyridoxal in blood and serum.
Int. Z. Vitaminforsch. 33, 268 (1963)
59. JOHANSSON, S., LINDSTEDT, S., REGISTER, U., WADSTRÖM, L.
Studies on the metabolism of labeled pyridoxine in man.
Amer. J. Clin. Nutr. 18, 185 (1966 a)
60. JOHANSSON, S., LINDSTEDT, S., REGISTER, U.
Metabolism of labeled pyridoxine in the rat.
Amer. J. Physiol. 210, 1086 (1966 b)
61. JOHANSSON, S., LINDSTEDT, S., TISELIUS, H.G.
Metabolism of ^3H -pyridoxine in mice.
Biochem. 7, 2327 (1968)
62. KARLIN, R.
On the distribution of vitamin B₆ during the intrauterine life of the guinea pig in the maternal and fetal organs.
C. R. Soc. Biol. 156, 87 (1962)

64. KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 6. Auflage (1967)
65. KATZ, G.H., JOBIN, G.C.
Large doses of pyridoxine in the treatment of
massive ingestion of isoniazid.
Amer. Rev. Resp. Dis. 101, 991 (1970)
66. KELSAY, J., BAYSAL, A., LINKSWILLER, H.
Effekt of vitamin B₆ depletion on the pyridoxal,
pyridoxamin and pyridoxin content in blood and
urine of man.
J. Nutr. 94, 490 (1968)
67. KHEIM, T., KIRK,
Vitamin B₆ content of human arteria and venous
tissue.
Amer. J. Clin. Nutr. 20, 702 (1967)
68. K LAPETEK, J.
Extrapiramidaler Tremor, Therapie mit Vitamin B₆
in hohen Dosen; a therapeutik note.
Nervenarzt 41, 251 (1970)
69. KLIEGER, J.A., EURARD, J.R., PIERCE, R.
Abnormal pyridoxine metabolism in toxemia of pregn-
nancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 316 (1966)
70. KORBITZ, B.C., PRICE, J.M., BROWN, R.R.
Quantitative studies on tryptophan metabolism in
the pyridoxine-deficient rat.
J. Nutr. 80, 55 (1963)

71. KÖNIG, K.G.
Karies und Kariesprophylaxe.
Das wissenschaftliche Taschenbuch
Wilhelm Goldmann Verlag München 1971
72. KÖRNER, W.F., NOWAK, H.
The use of the Tryptophan load.
Int. Z. Vitaminforsch. 36, 264 (1966)
73. KORTE, F., BANNUSCHER, H.
Bildung von 4-pyridoxinsäure und 4-Pyridoxinsäure-
laktone aus Pyridoxal-5-P im Leberhomogenat.
Biochem. Z. 329, 451 (1958)
74. KREBS, E.G., FISCHER, E.H.
Phosphorylase and related enzymes of glycogen
metabolism.
Vitamins Hormones 22, 399 (1964)
75. KURIYAMA, K., ROBERTS, E.
Association of the γ -aminobutyric acid system
with subcellular particulates in chick and mouse
brain.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 326 (1969)
76. LABOUESSE, J., CHATAGNER, F., JOLLES-BERGERET, B.
Determination of pyridoxal phosphate in the liver
of the normal rat, the thyrotoxic rat and the
thyroidectomized rat.
Biochem. Biophys. Acta 39, 372 (1960)
77. LEVY, L.
Mechanism of drug-induced vitamin B₆ deficiency.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 184 (1969)

78. LINKSWILER , H., REYNOLDS, M.S.
Urinary and fecal elemination of B₆ and Pyridoxic acid on three levels of intake.
J. Nutr. 41, 523 (1950)

79. LUHBY, A.L., DAVIS, P., MURPHY, M., GORDON, M.
Pyridoxine and oral contraceptives.
Lancet 2, 1083 (1970)

80. LYON, J.B., BAIN, J.A., WILLIAMS, H.L.
The distribution of Vitamin B₆ in the tissues of two inbred strain of mice fed complete and vitamin B₆-defient rations.
J. Biol. Chem. 237, 1989 (1962)

81. MAJIMA, J.
Metabolism of arachidonic acid in phospholipid.
Keio. J. Med. 15, 213 (1967)

82. MARSCH, M.E., GREENBERG, L.D., RINEHART, J.F.
Relationship between pyridoxine ingestion and transaminase activity.
J. Nutr. 56, 115 (1955)

83. MATSUDA, T., TODA, T.
Effects of vitamin B₆ on dental caries in rats.
J. Dent. Res. 46, 1460 (1967)

84. MC CORMICK, D.B., GREGORY, M.E., SNELL, E.E.
Pyridoxalphosphokinase. I.Assay, distribution, purification and properties.
J. Biol. Chem. 236, 2076 (1961)

85. MC ILWAIN, H.
Biochemistry and central nervous system.
3rd Edition, J & A Churchill Ltd. London (1966)

86. MIDDLETON, E.J., MORRISON, A.B.
Vitamin absorption studies.
Canad. J. Biochem. 43, 1889 (1966)

87. MIZUNO, N., AOKER, M., KAMADA, A.
Studies on fatty acid esters of pyridoxine.
Percutaneous absorption of Pyridoxine and
its derivatives.
Chem. Pharm. Bull. 17, 669 (1969)

88. MØLLER, P.
Investigations on metabolism of vitamin B₆.
Acta Physiol. Scandinav. 23, 47 (1951)

89. MUELLER, J.F.
Vitamin B₆ in fat metabolism.
Vitamins Hormons (NY) 22, 787 (1964)

90. MUELLER, J.F., JACONO, J.M.
Effect of desoxypyridoxine-induced vitamin B₆
deficiency on polyunsaturated fatty acid meta-
bolism in human beings.
Amer. J. Clin. Nutr. 12, 358 (1963)

91. OGATA, K., TANI, Y., UCHIDA
Microbial formation of pyridoxine glucoside,
a new derivate of Vitamin B₆.
Biochem. Biophys. Acta 165, 578 (1968)

92. PEDERSON, J. Th.
Allergiske reaktioner efter vitaminind gift.
Ugerskrif for Laeger 129, 24, 708 (1966)

93. PETZOLD, H., WEIGEL, K.
Influence of B complex vitamins on experimental
liver damage in rats.
Int. Z. Vitaminforsch. 38, 97 (1968)
94. POLANSKY, M.M., MURPHY, E.W.
Vitamin B₆ components in fruit and nuts.
J. Amer. Diet. Ass. 48, 109 (1966)
95. RABINOWITZ, S.C., SNELL, E.E.
Vitamin B₆ group.
J. Biol. Chem. 176, 1157 (1948)
96. RAPOPORT, S.M.
Medizinische Biochemie.
5. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1969
97. RITCHEY, S.J., FEELEY, R.M.
The excretion patterns of vitamin B₆ and B₁₂ in
predolescent girl.
J. Nutr. 89, 411 (1966)
98. RITCHEY, M.G., WICKS, L.F., TATUM, E.L.
Biotin, choline, inositol; p-aminobenzoic acid
and vitamin B₆ in transplantable mouse carcinomas
and in mouse blood.
J. Biol. Chem. 171, 51 (1947)
99. SARETT, H.P.
Study of measurement of 4-Pyridoxic acid in urine.
J. Biol. Chem. 189, 769 (1951)
100. SAUBERLICH, K.E.
Human requirements for vitamin B₆.
Vitamins Hormons 22, 807 (1964)

101. SCHMID, A.
Beeinflussung der renalen Ausscheidung von Strontium, Calcium und Phosphat durch Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxinsäure.
Arzneimittelforsch. 15, 28 (1965)
102. SCHMID, A.
Über den Einfluß biologischer und anderer Parameter auf den Strontium-Stoffwechsel im Skelett.
Zbl. Veterinaarmed. 12, (1965)
103. SCHWARTZ, R., KJELGAARD, N.O.
The enzymatic oxidation of pyridoxal by liver aldehyde oxidase.
Biochem. J. 48, 333 (1951)
104. SCRIVER, C.R., CULLEN, A.M.
Urinary Vitamin B₆ and 4-pyridoxic acid in health and in Vitamin B₆ dependency.
Pediatrics 36, 14 (1965)
105. SCUDI, J.V., BUHS, R.P., HOOD, D.B.
Metabolism of vitamin B₆.
J. Biol. Chem. 142, 323 (1942)
106. SHEPPARD, E.C., MC HENRY, E.W.
Pyridoxine content of tissues of rats fed various diets.
J. Biol. Chem. 165, 649 (1946)
107. SNELL, E.E.
Vitamin metabolism.
Proc. 4 th. Internat. Congress of Biochem. 1958 Wien

108. SNELL, E.E., HASKELL, B.E.
The Metabolism of Vitamin B₆.
In Comprehensive Biochemistry-Vol 21, 1971
ed. Florkin and Stotz Elsevier Publishing
Company Amsterdam, London, New York

109. STORVICK, C.A., PETERS, J.M.
Methods for the determination of vitamin B₆
in biological materials.
Vitamins Hormons 22, 833 (1964)

110. TADA, K., YOKOYAMA, K., NAKAGAWA, H.
Vitamin B₆ dependent xanthurenic aciduria.
Tohoku J. Exp. Med. 93, 115 (1967)

111. TEWS, J.K.
Pyridoxine deficiency and brain amino acid.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 74 (1969)

112. THIELE, V.F., BRIN, M.
Chromatographic separation and microbiologic
assay of vitamin B₆ in tissues from normal and
vitamin B₆ depleted rats.
J. Nutr. 90, 347 (1966)

113. TOWER, D.B.
Symposium on role some newer vitamins in human
metabolism and nutrition.
Am. J. Clin. Nutr. 4, 329 (1956)

114. TU, J.B., BLACKWELL, Q., COOPER, W.C., YU-HWA CHEN, Y.H.
Studies of pyridoxal-penicillamine antagonism
in the human.
Biochem. Pharmacol. 13, 1527 (1964)

115. TUSZYNSKA, S.T., TAUTT, J.
Microbiological determination of blood vitamin B group.
Acta Physiol. Pol. 12, 591 (1961)
116. VAUGHAN, D., WINDERS, R.L.
Excretion of tritium-labeled pyridoxine by pyridoxine-deficient rats.
Metabolism 15, 676 (1966)
117. VILTER, R.W.
Vitamin B₆ in medical practice, report to council on Food and Nutrition.
J.A.M.A. 159, 1210 (1955)
118. VILTER, R.W.
Metabolism in human beings.
Am. J. Clin. Nutr. 4, 378 (1956)
119. VILTER, R.W., BIEL, J.P., MUELLER, J.F., FRIEDMAN, B.I.
Some abnormalities of Vitamin B₆ metabolism in human beings.
Fed. Proc. 13, 776 (1954)
120. VINYARD, E. JOVEN, B.C., SWENDSEID, M.E., DRENICK, E.J.
Vitamin B₆ nutriture studies in obese subjects during 8 weeks of starvation.
Amer. J. Clin. Nutr. 20, 317 (1967)
121. WADA, H., MORISUE, T., SAKAMOTO, Y., JCHIHARA, K.
Quantitative determination of pyridoxal-P by apotryptophanase of Escherichia coli.
J. Vitamin. Kyoto 3, 183 (1957)

122. WACHSTEIN, M.
Evidence for a relative vitamin B₆ deficiency
in pregnancy and some disease states.
Vitamins Hormons (NY) 22, 705 (1964)
123. WACHSTEIN, M., KELLNER, J.D., ORTIZ, J.M.
Pyridoxal phosphate in plasma and leucocytes
in patients with leukemia and other disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105, 563 (1960)
124. WACHSTEIN, M., MOOR, C.
Pyridoxal phosphatlevels in organs, leucocytes
and blood of rats with developing Vitamin B₆
deficiency.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 905 (1958)
125. WAKIL, S.J.
Mechanism of fatty acid synthesis.
J. Lipid. Res. 2, 1 (1961)
126. WILLIAMS, R.J., EAKIN, R.E., BEERSTECHEER, E.J.
SHIVE, W.
The Biochemistry of the B-Vitamins.
Reinhold Publishing Corp. 1950 New York
127. WISS, O., WEBER, F.
Biochemical pathology of vitamin B₆ deficiency.
Vitamins Hormons (NY) 22, 495 (1965)
128. WITTEN, P.W., HOLMAN, R.T.
Polyethenoid fatty acid metabolism.
Arch. Biochem. 41. 266 (1952)

129. YAMADA, K.
Transport of vitamin B₆ in human erythrocytes.
J. Vitamin. 14, 282 (1968)
130. YESS, N., PRICE, J.M., BROWN, R.R., SWAN, P.B.
LINKSWILER, H.
Vitamin B₆ depletion in man-urinary excretion
of tryptophan metabolites.
J. Nutr. 84, 229 (1964)
131. YONEZAWA, T., MORI, T., NAKADAMI, Y.
Effects of pyridoxine deficiency in nervous
tissue maintained in vitro.
Ann. NY Acad. Sci. 166, 30 (1969)
132. ZIEGLER, E., REINKEN, L., BERGER, H.
Excretion of pyridoxic acid in newborns with
its modifikation by pyridoxine loading.
Int. Z. Vitaminforsch. 39, 192 (1969)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut und die Übernahme des Korreferates meinen Dank auszusprechen.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher- v. Mallinckrodt für das Thema der Arbeit und ihrer außergewöhnlich großen Hilfsbereitschaft und unermüdlichen Geduld bei der Durchführung.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1946 wurde ich, Hans Schmidt, als Sohn des Kalkulators Albert Schmidt und seiner Ehefrau Emma Schmidt, geborene Wittenbauer, in Hilpoltstein (Mittelfranken) geboren. Dort besuchte ich die Grundschule und trat 1959 in das Gabrieli-Gymnasium Eichstätt ein, wo ich 1967 die Reifeprüfung bestand.

Danach begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen das Studium der Zahnheilkunde. Im April 1970 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und im Oktober 1972 die zahnärztliche Prüfung. Im Wintersemester 71/72 habe ich das Medizinstudium begonnen, das ich nun fortsetzen werde.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990